1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

Carboplatino 10 mg/mL.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución inyectable contiene 10 mg/mL de carboplatino.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

El carboplatino es un derivado del cisplatino de segunda generación que ha demostrado poseer actividad antitumoral contra cierto número de cánceres. El fármaco está indicado para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos:

- Carcinoma ovárico (incluyendo el tratamiento de segunda opción/paliativo en pacientes que hayan recibido previamente regímenes que contengan cisplatino).
- Cáncer de células pequeñas del pulmón.
- Cáncer cervical.
- Cáncer de cuello y cabeza.

4.2 Posología y método de administración

El carboplatino puede administrarse ya sea a manera de un agente solo o en combinación con otros agentes anticáncer. El medicamento es únicamente para uso intravenoso (IV) y debe administrarse mediante infusión IV en el transcurso de un período de por lo menos 15 minutos.

Hay dos estándares para dosificar carboplatino: 1. Función Renal y 2. Área de superficie corporal (ASC).

1. Dosis de carboplatino basadas en la función renal.

Actualmente, la aproximación más segura y la más aceptada de dosificar carboplatino es a través de la función renal usando la tasa de filtración glomerular (TFG) del paciente y la

fórmula de Calvert para obtener el nivel de área bajo la curva (ABC) recomendado, usualmente en el rango de 4-8 mg/mL•min, dependiendo del protocolo respectivo, estatus de pretratamiento, tratamiento concomitante de radiación o circunstancias de comorbilidad que puedan afectar la función renal del paciente. Este método compensa la variación de la función renal en el pretratamiento que de otra manera puede resultar en una subdosis con el rango promedio indicado arriba o una sobredosis en pacientes con insuficiencia en la función renal. La dosis con este método es calculada en "mg" y no en mg/m^2.

FÓRMULA DE CALVERT:

Dosis total (mg) = (objetivo de ABC) × (TFG + 25).

2. Dosis de carboplatino basados en ASC (Área de superficie corporal).

Alternativamente, la dosis puede ser basada en el área de superficie corporal (m^2). Si el paciente es obeso o presenta retención de fluidos severa, deberá emplearse el peso corporal ideal para calcular la dosificación a emplear.

Terapia como único agente: Se recomienda el uso de una dosis única inicial de 360 a 400 mg/m^2.

Quimioterapia de combinación: En la terapia de combinación con otros fármacos citotóxicos, la dosificación inicial recomendada de carboplatino es de 300 mg/m^2.

Como regla general, la administración de carboplatino deberá repetirse a intervalos cíclicos cada 4 semanas.

Puede ser necesario ajustar la dosificación terapéutica de carboplatino de acuerdo con el estatus de la médula ósea y la función renal, como sigue:

Médula ósea - Se recomienda la determinación de los nadires hematológicos durante el tratamiento con carboplatino para efectos del ajuste de la dosis. En aquellos pacientes en donde el recuento de plaquetas y neutrófilos se mantiene por encima de 100.000 y $2000/mm^3$, respectivamente, podrá incrementarse la dosis de carboplatino en un 25%. Sin embargo, no se recomienda el uso de dosis superiores a 125% de la dosis inicial. En pacientes con recuento de plaquetas y neutrófilos entre 100.000 y 50.000 y entre 2000 y $500/mm^3$, respectivamente, no son necesarios los ajustes de la dosificación. En pacientes que experimenten toxicidad hematológica de moderada a severa (es decir, recuento de plaquetas y neutrófilos por debajo de 50.000 y $500/mm^3$, respectivamente), deberá considerarse la reducción de la dosificación - tanto en el régimen de monoterapia como en el de la terapia combinada - en un 25%.

En la presencia de factores de riesgo tales como un estatus de desempeño bajo, terapias

mielosupresoras prolongadas previas y/o una edad superior a 65 años, se aconseja efectuar una reducción del orden de 20 - 25% en la dosis. También se aconseja tener cautela al suministrar carboplatino en pacientes que previamente hayan recibido el fármaco nefrotóxico, cisplatino.

El aluminio reacciona con el carboplatino dando lugar a la formación de precipitados y a la pérdida de potencia; por lo tanto, no deben usarse para la preparación o administración de carboplatino equipos o utensilios que contengan aluminio.

Antes de la administración, las soluciones de carboplatino deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas. Utilice la solución tan pronto como sea posible después de la preparación. La infusión deberá completarse dentro de las 24 horas siguientes a su preparación y deberá descartarse todo residuo o sobrante (ver sección 6.6 Precauciones especiales para la disposición y manejo).

4.3 Contraindicaciones

El tratamiento con carboplatino está contraindicado en las siguientes condiciones:

- En pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad a carboplatino u otro compuesto que contenga platino (por ejemplo, cisplatino).
- En presencia de insuficiencia renal severa.
- En presencia de depresión severa de la médula ósea.
- En presencia de sangrado importante.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

La administración de carboplatino deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de médicos suficientemente entrenados en el uso de medicamentos citotóxicos. Es obligatorio efectuar un estrecho monitoreo de la toxicidad, particularmente en el caso de la administración de altas dosis del fármaco.

El carboplatino es un fármaco altamente tóxico con un margen terapéutico estrecho y es improbable que se observe un efecto terapéutico sin que se produzca algún grado de toxicidad.

<u>Función de la médula ósea</u>

La supresión de médula ósea (leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) es dosis dependiente y es el factor de toxicidad que limita la dosis del carboplatino. El recuento de células sanguíneas periféricas deberá ejecutarse a intervalos frecuentes (por ejemplo, semanalmente) en pacientes que reciben carboplatino. Aunque a las dosis recomendadas del medicamento la toxicidad hematológica del carboplatino es usualmente moderada y reversible, puede ocurrir una severa mielosupresión (especialmente trombocitopenia) en aquellos pacientes con deterioro renal y en pacientes que reciban concurrentemente (o

hayan recibido) otros fármacos mielosupresores o terapia de radiación. En la Sección 4.2 Posología y método de administración se suministran los criterios a tener en cuenta para el ajuste de la dosis en pacientes que experimenten mielosupresión luego de una dosis de carboplatino. Como una alternativa ante la reducción de la dosificación, puede posponerse la administración de la dosis terapéutica completa del fármaco hasta que se observe una recuperación en los niveles de neutrófilos y plaquetas (a valores ≥ 2000/mm^3 y 100.000/mm^3, respectivamente). El tratamiento de los estados de toxicidad hematológica severa puede consistir en la implementación de medidas de soporte, la administración de agentes antiinfecciosos para resolver las infecciones que se compliquen, las transfusiones de hemoderivados, los trasplantes autólogos de médula ósea, el trasplante de células basales periféricas y la administración de agentes hematopoyéticos (factores estimulantes de colonias de granulocitos).

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

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

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un efecto secundario potencialmente mortal. Se debe interrumpir el tratamiento con carboplatino ante la primera señal de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como disminución rápida de la hemoglobina concomitante con trombocitopenia, elevación 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 y se puede requerir diálisis.

Leucemia Secundaria

Se ha informado de leucemia promielocítica aguda (APL, por sus siglas en inglés) y síndrome mielodisplásico (MDS, por sus siglas en inglés)/leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) años después del tratamiento con carboplatino y otros tratamientos antineoplásicos.

Enfermedad Hepatobiliar

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

Función Renal

El carboplatino se excreta fundamentalmente en la orina y la función renal debe vigilarse en pacientes que reciban el fármaco. El aclaramiento de creatinina es al parecer el parámetro más sensible para la medición de la función de los riñones en pacientes bajo tratamiento con carboplatino. En la Sección 4.2 Posología y método de administración se

mencionan los criterios a considerar en el ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. A diferencia del cisplatino, en el caso del carboplatino no es necesaria la hidratación pre y postratamiento, ya que el fármaco tiene un potencial nefrotóxico relativamente bajo, sin embargo, la terapia previa con cisplatino o el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, antibióticos aminoglucósidos) pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Sistema Nervioso Central (SNC)/Funciones Auditivas

Se recomienda el examen neurológico rutinario durante la terapia con carboplatino, particularmente en pacientes previamente tratados con cisplatino y en pacientes mayores de 65 años. El carboplatino puede producir ototoxicidad acumulada. Deberán tomarse audiogramas antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento o cuando se presenten síntomas auditivos. Un deterioro clínicamente importante de la función auditiva puede exigir modificaciones en la dosificación o incluso la descontinuación de la terapia. El riesgo de ototoxicidad puede aumentar por la administración concomitante de otros medicamentos ototóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos) (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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.

Efectos GI

El carboplatino puede inducir emesis. La incidencia y severidad de la emesis puede reducirse mediante el pretratamiento con antieméticos o la administración de carboplatino a manera de una infusión IV continua en el transcurso de 24 horas, o a manera de la administración IV de dosis divididas durante 5 días consecutivos en lugar de la infusión en una sola sesión. Los inhibidores selectivos del tipo 3 (5-HT3), de los receptores serotoninérgicos (por ejemplo, ondansetrón) o de benzamidas sustituidas (por ejemplo, metoclopramida), pueden ser antieméticos particularmente efectivos, y puede considerarse la terapia de combinación en aquellos pacientes que experimenten efectos emetogénicos severos o refractorios.

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Los pacientes con alto riesgo de SLT como pacientes con una tasa proliferativa alta, alta carga tumoral y alta sensibilidad hacia agentes citotóxicos deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Reacciones de Hipersensibilidad

Tal como sucede con otros compuestos del tipo de complejos del platino, se han

reportado reacciones alérgicas al carboplatino. Los pacientes deberán vigilarse debido al posible desarrollo de reacciones anafilactoides, ante las cuales deberá contarse a disposición con el equipo y las medicaciones apropiadas para tratarlas (por ejemplo, antihistamínicos, corticosteroides, epinefrina, oxígeno) cada vez que se administre carboplatino.

Ha habido informes de reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede resultar en infarto al miocardio, ver sección 4.8 Efectos indeseables). El síndrome de Kounis se puede desarrollar en pacientes con y sin factores de riesgo cardíacos, y puede presentarse con una combinación de síntomas alérgicos y cardíacos, o por sí solo. El vasoespasmo coronario se puede eliminar con esteroides, antihistamínicos en conjunto con tratamiento con espasmolíticos.

Efectos inmunosupresores/Aumento de la susceptibilidad a las infecciones

La administración de vacunas vivas o atenuadas en pacientes inmunocomprometidos por agentes quimioterapicos incluyendo a carboplatino, pueden resultar en infecciones serias o fatales. La vacunación con vacunas vivas debe evitarse en pacientes que están recibiendo carboplatino. Las vacunas muertas o inactivadas pueden ser administradas, sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede verse disminuida.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

El carboplatino es usado en la mayoría de las veces en combinación con fármacos antineoplásicos que exhiben efectos citotóxicos similares. En tales circunstancias, es muy alta la probabilidad de que ocurra toxicidad aditiva. El uso concomitante de carboplatino y otros agentes mielosupresores o con radioterapia puede potenciar su toxicidad hematológica.

Se ha reportado un incremento en la incidencia de emesis con la administración concurrente de carboplatino y otros fármacos emetogénicos o cuando se administra carboplatino a pacientes que previamente hayan recibido terapia con emetogénicos.

La administración concomitante de carboplatino y aminoglucósidos conduce a un riesgo incrementado de nefrotoxicidad y/u ototoxicidad, razón por la cual tales fármacos deberán usarse concurrentemente con cautela. El uso de otros fármacos nefrotóxicos conlleva la potenciación de los efectos renales del carboplatino.

El carboplatino interactúa con el aluminio para formar un precipitado negro de platino y pérdida de la potencia. No deberán usarse para su administración kits para infusión IV, agujas, catéteres y jeringas que contengan aluminio.

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.

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 7 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 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

El carboplatino puede causar daño al feto si se administra a mujeres en embarazo. El fármaco deberá usarse durante el embarazo únicamente en situaciones en donde exista compromiso de la vida de la paciente o en aquellos casos en donde otros fármacos más seguros no puedan usarse o resulten ineficaces para la enfermedad.

Si el medicamento es administrado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe carboplatino, la paciente deberá ser informada acerca del peligro potencial para el feto. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas durante la terapia con carboplatino.

Lactancia

El carboplatino y sus metabolitos activos se han identificado en la leche humana de madres tratadas. Debido a su potencial para desarrollar reacciones adversas serias en los lactantes, la lactancia deberá suspenderse durante la terapia y por hasta 1 mes después de la última dosis de tratamiento o deberá suspenderse el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

El efecto de carboplatino en la habilidad de conducir o usar maquinaria no ha sido evaluado sistemáticamente.

4.8 Efectos indeseables

Muchos efectos secundarios de la terapia con carboplatino son inevitables debido a las acciones farmacológicas propias del fármaco. Sin embargo, los efectos adversos son generalmente reversibles si se detectan tempranamente.

Entre las reacciones adversas reportadas, de acuerdo con los diversos sistemas de órganos, se incluyen.

Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos
Ha habido raros reportes de leucemias mielógenas agudas y síndromes mielodisplásticos que surgen en pacientes que han sido tratados con carboplatino, la mayoría cuando es administrado en combinación con otros agentes potencialmente leuquemogénicos.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático
La toxicidad más importante y dosis limitante del carboplatino es la supresión de la médula ósea, la cual se manifiesta por el desarrollo de trombocitopenia, leucopenia, neutropenia y/o anemia. Dicha mielosupresión es dosis dependiente. Los nadires en el recuento de plaquetas y leucocitos/granulocitos usualmente se presentan dentro de las 2 a 3 semanas siguientes a la administración del fármaco. La recuperación generalmente es adecuada como para permitir la administración de la subsiguiente dosis de carboplatino cuatro semanas después de una administración previa. Una proporción sustancial de pacientes desarrolla anemia (valores de hemoglobina inferiores a 11 g/dL), la cual puede ser sintomática. Este efecto puede ser acumulativo y las transfusiones pueden ser particularmente necesarias en pacientes que reciban una terapia prolongada (por ejemplo, más de 6 ciclos).

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

Pueden esperarse secuelas clínicas de la toxicidad hematológica/supresión de médula ósea, tales como fiebre, infecciones, sepsis/shock séptico y hemorragia.

Se han reportados casos de Síndrome urémico hemolítico (SUH).

Metabolismo y trastornos de nutrición
Anormalidades en electrolitos (hipocalemia, hipocalcemia, hiponatremia y/o hipomagnesemia).

Trastornos del sistema nervioso
Pueden presentarse neuropatías periféricas, principalmente en la forma de parestesias y reducción de los reflejos tendinales profundos. Dicho efecto, de mayor ocurrencia en pacientes mayores de 65 años, parece ser acumulativo, y ocurre principalmente en pacientes que reciben una terapia prolongada y/o en aquellos que hayan recibido una terapia con cisplatino previa. Pueden presentarse también efectos sobre el SNC. En algunos casos, la neurotoxicidad observada con carboplatino puede ser el resultado de

una combinación de los efectos propios del carboplatino con los efectos de una terapia con cisplatino previa. Se han reportado casos de disgeusia en pacientes tratados con carboplatino.

Trastornos oculares
Anormalidades visuales, tales como pérdida transitoria de la vista (la cual puede ser completa en cuanto a la visión de la luz y los colores) u otros disturbios pueden ocurrir en pacientes tratados con carboplatino. La mejoría y/o la recuperación total de la visión usualmente acontece pocas semanas después de que se suspenda el tratamiento con el fármaco. Se ha reportado ceguera cortical en pacientes con deterioro de la función renal que reciben carboplatino a dosis altas.

Trastornos del oído y laberinto
Existen reportes de tinnitus y pérdida de la capacidad auditiva en pacientes que reciben carboplatino.

Trastornos cardíacos
Falla cardíaca; trastornos isquémicos de la arteria coronaria (por ejemplo: Infarto al miocardio, ataque cardíaco, angina, isquemia miocárdica); síndrome de Kounis.

Trastornos Vasculares
Eventos cerebrovasculares.

Trastornos Gastrointestinales
Pueden ocurrir náuseas y/o vómito, generalmente con una severidad de leve a moderada, dentro de las 6-12 horas posteriores a la administración de carboplatino, y pueden persistir por 24 horas o más. Se han reportado también otros efectos GI tales como mucositis, estomatitis, diarrea, estreñimiento y dolor abdominal.

Trastornos Hepatobiliares
Pueden ocurrir elevaciones leves y usualmente transitorias en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa o bilirrubina. Se han reportado anormalidades sustanciales en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con altas dosis de carboplatino y pacientes sometidos a transplantes autólogos de médula ósea.

Trastornos del Sistema Inmune
Existen reportes de reacciones alérgicas al carboplatino. Entre tales reacciones se incluyen anafilaxis/reacciones anafilactoides, hipotensión, broncoespasmo, y pirexia. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad luego de unos pocos minutos de la administración IV de carboplatino.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Dermatitis exfoliativa puede ocurrir raramente. También se ha reportado erupción eritematosa, prurito, urticaria y alopecia en asociación con carboplatino.

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo
Mialgia/artralgia.

Trastornos renales y urinarios
Insuficiencia renal aguda ha sido raramente reportada. Pueden presentarse elevaciones leves y transitorias en los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN). El riesgo de nefrotoxicidad inducido por el carboplatino (por ejemplo, deterioro del aclaramiento de creatinina) puede llegar a ser más prominente con el uso de dosificaciones relativamente altas o en pacientes previamente tratados con cisplatino.

Trastornos generales y condiciones del sitio de aplicación
Astenia, síntomas parecidos a la gripe, reacciones en el sitio de aplicación.

4.9 Sobredosis

No se conocen antídotos contra las sobredosis de carboplatino. Por lo tanto, deberán implementarse todas las medidas posibles a fin de evitar su sobredosificación; lo cual puede incluir la plena conciencia del peligro potencial de la sobredosificación, el cuidadoso cálculo de la dosis a administrar y la disponibilidad de medios adecuados para su diagnóstico y tratamiento. La sobredosificación aguda con carboplatino puede conducir a una intensificación de sus efectos tóxicos esperados (por ejemplo, mielosupresión severa, náuseas y vómito imparables, toxicidades neurosensoriales severas, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, etc.). La muerte puede ser el desenlace. La hemodiálisis es únicamente efectiva, incluso si se hace parcialmente, dentro de las 3 horas siguientes a la administración debido al rápido e intenso ligamiento del platino a las proteínas del plasma. Los signos y síntomas de la sobredosificación deberán manejarse con medidas de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacodinámico: Agente antineoplásico, compuesto de platino.

Mecanismo de acción: El carboplatino se une al ADN y causa una unión cruzada de dos filamentos de ADN. Esto cambiará la configuración de hélice e inhibe la síntesis de ADN. El efecto es probablemente independiente del ciclo.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: Después de una dosis simple por infusión IV de 60 minutos, la concentración plasmática de platino total y platino libre (ultra filtrado) caerá bifásicamente de acuerdo a la cinética de primer orden. La vida media inicial del platino libre es en una magnitud del orden de 1-2 horas y la vida media terminal de 3–6 horas. El platino total tiene la misma vida media inicial mientras que la vida media terminal es más larga (aproximadamente 5 días). Se consigue una relación aproximadamente lineal entre la dosis (en el área 300-500 mg/m^2) y el área bajo la curva en plasma del platino total y libre. Dosis repetidas de carboplatino durante cuatro días seguidos no causaron acumulación de platino en plasma. Veinticuatro horas después de la administración de una dosis, el 85% de platino en plasma estará unido a proteinas.

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

Eliminación: Carboplatino es principalmente excretado a través de la orina, en la cual el 30% de la dosis es secretado sin cambios. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 60 mL/min o mayor, 65% y 70% de la dosis es recuperada después de 12 y 24 horas respectivamente. El aclaramiento total de carboplatino es 4,4 litros/hora.

5.3 Información de seguridad preclínica

El LD_{50} de carboplatino IV para ratones y ratas respectivamente 150 y 61 mg/kg, y encima de 31,1 mg/kg para perros. Los principales órganos objetivo después de una dosis única fueron el sistema hemolinfopoyético, riñones y tracto gastrointestinal. Los efectos tóxicos después de administraciones repetidas fueron investigados en ratones, ratas y perros. Los órganos objetivo fueron el sistema hemolinfopoyético, riñones, hígado, tracto gastrointestinal y órganos de reproducción para ambos hembras y machos.

El tratamiento de ratas, machos y hembras, con carboplatino IV antes del apareamiento y hasta la implantación causó una letalidad fetal incrementada y menos fetos vivos. El tratamiento de ratas preñadas con carboplatino IV durante la organogenésis (días 7 – 17) causó un retraso en el desarrollo y crecimiento fetal y un crecimiento postnatal más lento. El tratamiento de ratas desde el día 17 del embarazo hasta el período de lactancia hasta el destete no causó ningún efecto en el nacimiento o la viabilidad o en el desarrollo del alumbramiento.

El carboplatino es genotóxico en la mayoría de las pruebas *in vivo* e *in vitro* conducidas.

Estudios toxicológicos han demostrado que la inyección extravasal causará necrosis de tejido.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida útil

Producto empacado para venta:	No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.
Producto después de abierto:	Los viales son preparados para uso como dosis única; cualquier porción no utilizada debe ser descartada después de su uso.
Producto después de la reconstitución o dilución:	La infusión debe ser completada dentro de 24 horas de la preparación y cualquier residuo descartado.

6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar a temperatura no mayor a 25 °C. No congelar. Protéjase de la luz.
Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Presentación comercial:
Caja con 1 frasco ampolla x 15 mL de solución inyectable + inserto.

Presentación hospitalaria:
Caja con 1 frasco ampolla x 15 mL de solución inyectable + inserto.
Caja con 1 frasco ampolla x 45 mL de solución inyectable + inserto.

6.6 Precauciones especiales para la disposición y manejo

Las precauciones usuales para la manipulación y preparación de los medicamentos citotóxicos deben tenerse en cuenta durante la dilución o administración del carboplatino.

Precauciones especiales para la infusión IV prolongada: Una vez diluido en solución de cloruro de sodio al 0,9% y bajo condiciones de almacenamiento de 25 °C, el carboplatino sufre aprox. 5% de degradación de la concentración inicial en el término de 24 horas. Por otra parte, no se consideran apropiadas las soluciones de cloruro de sodio al 0,9% para la infusión del carboplatino no solamente en razón a la pérdida de principio activo sino también a la posibilidad de que pueda ocurrir su conversión a cisplatino, con el

consecuente riesgo de toxicidad incrementada. Por lo tanto, no se recomienda diluir el carboplatino en cloruro de sodio al 0,9% en caso de que se opte por la infusión IV prolongada.

El personal debe encontrarse debidamente entrenado en las buenas prácticas de dilución y manipulación de viales. Deberán excluirse de la manipulación del carboplatino a las mujeres embarazadas.

La dilución y manipulación se recomienda que se realice bajo una campana con flujo laminar vertical, en donde la superficie de trabajo se encuentre protegida con papel absorbente desechable que posea un respaldo plástico.

Deberán tomarse las debidas precauciones a fin de impedir la inhalación de partículas y la exposición de la piel al carboplatino.

Debe usarse ropa protectora adecuada, como, por ejemplo, guantes de PVC, gafas de seguridad, bata y máscaras desechables.

Se recomienda el uso de accesorios/acoples de seguridad en el ensamble de jeringas y kits de administración de medicamentos, a fin de evitar fugas.

En el evento de contacto del medicamento con los ojos, lávelos con agua o solución salina. Si la piel entra en contacto con el medicamento, lávela exhaustivamente con agua y en ambos casos, solicite instrucciones médicas. Busque atención médica inmediata en caso de que inhale o ingiera el medicamento.

Deberá incinerarse todo material usado, agujas, jeringas, viales u otros objetos que hayan entrado en contacto con medicamentos citotóxicos. Las aguas servidas deberán tratarse de manera similar. Las superficies contaminadas deberán lavarse con copiosas cantidades de agua.

Fabricado por: Hospira Australia Pty Ltd 1-5 7-23 and 25-39 Lexia Place MULGRAVE VIC 3170 Australia
Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda., Quito – Ecuador

LLD_Ecu_CDSv7.0_03Feb2023_v1