

Fauldcarbo[®]

**Libbs Farmacêutica Ltda.
Solução injetável
10 mg/mL**

FAULDCARBO®
carboplatina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável contendo 10 mg/mL em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 mL (Fauldcarbo® 50 mg), 15 mL (Fauldcarbo® 150 mg) ou 45 mL (Fauldcarbo® 450 mg).

USO INJETÁVEL APENAS POR VIA INTRAVENOSA **USO ADULTO**

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução de Fauldcarbo® contém 10 mg de carboplatina.

Excipiente: água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A carboplatina, princípio ativo de Fauldcarbo® solução injetável, faz parte da segunda geração de derivados da cisplatina que mostram atividade antineoplásica contra uma série de malignidades.

Fauldcarbo® solução injetável está indicado no tratamento de estados avançados do carcinoma de ovário de origem epitelial (incluindo tratamentos de segunda linha e paliativo em pacientes que já tenham recebido medicamentos contendo cisplatina). Está também indicado no tratamento do carcinoma de pequenas células de pulmão, nos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço e nos carcinomas de cérvix uterina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Oitenta e oito pacientes com câncer epitelial de ovário fase IIB -III foram randomizados para receber em primeira linha cisplatina como único agente (100 mg/m²) mensal ou carboplatina (400 mg/m²) mensal de até 5 ciclos. Crossover para o análogo inverso ocorreu com a progressão ou a falta de resposta. O número mediano de episódios de vômitos por ciclo com cisplatina foi 16 e com carboplatina 2 ($p < 0,001$). No braço, cisplatina 27/40 (67,5%) desenvolveram toxicidade renal leve, 9/40 (22,5%) neurotoxicidade OMS grau 1 e 18/40 (45%) evidência de ototoxicidade em audiometria. No braço carboplatina não foi observada neuro ou ototoxicidade e 1/40 (2,5%) desenvolveram toxicidade renal OMS grau 1. Mielossupressão e anemia foram mais comuns com carboplatina, mas apenas um episódio de trombocitopenia grau IV foi visto com a primeira linha de carboplatina.

A taxa de resposta clínica (CR + PR) para a cisplatina foi de 19/40 e para carboplatina 27/40. A sobrevida atuarial para o grupo cisplatina em 24 meses foi de 50% e para o grupo de carboplatina 58%, sem diferença significativa. Carboplatina parece ser menos tóxica do que a cisplatina, com taxas de sobrevida e resposta semelhantes¹.

Meta-análise de 17 ensaios clínicos randomizados, compreendendo 4.920 pacientes, que compararam regimes à base de platina como tratamento de primeira linha para carcinoma de pequenas células de pulmão mostrou que regimes a base de platina foram associados com uma sobrevivência ligeiramente superior em um ano (RR = 1,08, IC de 95% 1,01-1,16, $p = 0,03$), melhor resposta parcial (RR = 1,11, 95% CI 1,02-1,21, $p = 0,02$) e com um maior risco de anemia, náuseas e neurotoxicidade. Regimes baseados em cisplatina melhoraram a sobrevida em 1 ano (RR = 1,16, 95% CI 1,06-1,27, $p = 0,001$), resposta completa (RR = 2,29, 95% CI 1,08-4,88, $p = 0,03$) e resposta parcial (RR = 1,19, IC de 95% 1,07-1,32, $p = 0,002$), com um aumento do risco de anemia, neutropenia, neurotoxicidade e náuseas. Por outro lado, os regimes baseados em carboplatina não aumentaram a taxa de sobrevivência em 1 ano (RR = 0,95, 95% CI 0,85-1,07, $p = 0,43$). Houve diferença estatisticamente significativa entre o efeito da cisplatina em comparação com carboplatina ($p = 0,05$)².

Quinze pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço recorrente, previamente tratados com quimioterapia de indução (Cisplatina e 5-FU), seguido por quimio e radioterapia foram tratados com carboplatina AUC 5 e paclitaxel 175 mg/m² por via intravenosa a cada 3 semanas. Todos os pacientes foram avaliados quanto à resposta e toxicidade. Após três ciclos de quimioterapia, observou-se uma resposta completa (6,6%) e 7 respostas parciais (46,6%), com uma taxa de resposta geral de 53,2% (IC 95% 26,6-78,7%). Doença estável foi observada em 2 pacientes (13,3%) e doença progressiva foi observada em cinco pacientes (33,3%). A toxicidade foi leve: foi registrado um caso de toxicidade G3 (neutropenia) e nenhum efeito colateral G4. Os autores concluem que a combinação de carboplatina e paclitaxel foi bem tolerada e pode ser administrada com segurança a pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço recorrente como tratamento de segunda linha³.

Referências:

1. Adams M et al. A Comparison of the Toxicity and Efficacy of Cisplatin and Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer. Acta Oncologica 1989, Vol. 28, No. 1, Pages 57-60.

2. Rajeswaran A et al. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer* 2008, 59(1): 1-11.
3. Ferrari D et al. Safety and efficacy of the combination carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with recurrent head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 15534.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacodinâmico: a carboplatina é um agente antineoplásico composto de platina.

Mecanismo de ação: a carboplatina se liga ao DNA através de ligações cruzadas nas duas cadeias, alterando a configuração da hélice e inibindo sua síntese. O efeito é provavelmente independente do ciclo.

Propriedades farmacodinâmicas: a carboplatina é um composto de platina, cis-diamina (1,1-ciclobutanodicarboxil) platina, com efeito antineoplásico. As propriedades bioquímicas são similares às da cisplatina.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: Após dose única por via intravenosa, sob infusão por 60 minutos, a concentração plasmática de platina total e platina livre (ultra filtrada) apresenta redução bifásica conforme cinética de primeira ordem. A meia-vida inicial da platina livre é da ordem de magnitude de 1 a 2 horas e a meia-vida final é de 3 a 6 horas. A platina total tem a mesma meia-vida inicial, enquanto que a meia-vida final é mais baixa (aproximadamente 24 horas). Uma relação aproximadamente linear entre a dose (na área de 300 – 500 mg/m²) e a AUC plasmática de platina total e livre é atingida. Repetidas doses de carboplatina durante 4 dias consecutivos não causam acúmulos de platina no plasma. Após 24 horas da administração da dose, 85% da platina plasmática está ligada a proteínas.

Distribuição: o volume de distribuição para carboplatina é de 16 litros.

Eliminação: a carboplatina é excretada principalmente através da urina, na qual 30% da dose é secretada inalterada. Em pacientes com *clearance* de creatinina de 60 mL/min ou mais, 65% e 70% da dose é recuperada após 12 e 24 horas respectivamente. O *clearance* total da carboplatina é de 4,4 litros/hora.

Dados de segurança pré-clínicos

A DL50 da carboplatina intravenosa é de 150 e 61 mg/kg para camundongos e ratos respectivamente e acima de 31,1 mg/kg para cães. Os principais órgãos atingidos após administração única foram sistema hematolinfopoiético, rins e trato gastrointestinal. Efeitos tóxicos após repetidas doses foram investigados em camundongos, ratos e cães. Os principais órgãos atingidos foram sistema hematolinfopoiético, trato gastrointestinal, rins, fígado e órgãos reprodutivos de ambos machos e fêmeas.

O tratamento de ratos, machos e fêmeas, com carboplatina intravenosa antes do acasalamento e até a implantação, causou aumento da letalidade fetal e diminuição de fetos vivos. O tratamento de ratas grávidas com carboplatina intravenosa durante a organogênese (dias 7 – 17) causou retardo no desenvolvimento e crescimento fetal e crescimento pós-natal lento. O tratamento sem interrupção de ratas a partir do 17º dia de gravidez, passando pelo período de amamentação, até o desmame, não causou qualquer efeito no nascimento, na viabilidade ou no desenvolvimento da prole.

Carboplatina apresentou-se genotóxica na maioria dos testes *in vitro* e *in vivo* que foram conduzidos.

Estudos de toxicidade demonstraram que o extravasamento da injeção causa necrose tissular.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A administração de Fauldcarbo® está contraindicada a pacientes com insuficiência renal grave, mielodpressão grave e/ou na presença de sangramento volumoso. Está também contraindicada a pacientes com hipersensibilidade à carboplatina ou a outros compostos contendo platina (por exemplo, cisplatina) e a pacientes grávidas ou que estejam amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Fauldcarbo® deve apenas ser administrado sob constante supervisão de médicos experientes em terapia citotóxica. Monitoração cuidadosa da toxicidade é mandatória, particularmente no caso de administração de altas doses.

A carboplatina é um fármaco altamente tóxico, com estreito índice terapêutico e é improvável que ocorra efeito terapêutico sem alguma evidência de toxicidade.

Função da Medula Óssea

A supressão da medula óssea (leucopenia, neutropenia e trombocitopenia) é dose-dependente e é a toxicidade dose-limitante da carboplatina. Contagens de células sanguíneas periféricas devem ser realizadas em intervalos frequentes (por exemplo semanalmente) em pacientes que estão recebendo carboplatina. Embora na dose recomendada a toxicidade hematológica da carboplatina seja moderada e reversível, mielossupressão grave (especialmente trombocitopenia) pode ocorrer em pacientes com insuficiência renal e em pacientes que estejam concomitantemente recebendo ou que receberam medicamentos mielossupressores ou terapia radioativa. O critério de ajuste de dose para pacientes que apresentam mielossupressão após uma dose de carboplatina está descrito no item “8. Posologia e Modo de usar”. O nadir

(efeito deteriorante máximo) para as plaquetas verifica-se, em geral, entre os dias 14 e 21 após o tratamento inicial e, para os leucócitos, entre os dias 14 e 28. As contagens mínimas devem ser de 50.000/mm³ para as plaquetas e de 2.000/mm³ para os leucócitos. No caso de contagens inferiores, deve-se suspender a terapia até que haja recuperação completa, o que ocorre normalmente em 5 a 6 semanas. Nos casos mais graves, pode ser necessária uma transfusão sanguínea de apoio, uma vez que a anemia é cumulativa. Como alternativa para redução da dose, a administração da dose terapêutica total pode ser atrasada até a recuperação das contagens de neutrófilos e plaquetas (valores maiores ou iguais a 2.000/mm³ e 100.000/mm³, respectivamente). O tratamento da toxicidade hematológica grave pode requerer cuidados de suporte, agentes anti-infecciosos para infecções complicadas, transfusões de produtos sanguíneos, resgate com medula óssea autóloga, transplante de células-tronco periféricas e fatores estimulantes de colônia.

Função Renal

A carboplatina é excretada principalmente na urina e a função renal deve ser monitorada em pacientes que estejam recebendo este medicamento. O *clearance* de creatinina parece ser a medida mais sensível para a função renal em pacientes que estão recebendo este medicamento. O critério de ajuste de dose para pacientes que apresentam função renal prejudicada está descrito no item “Posologia”. Diferentemente da cisplatina, a hidratação pré e pós tratamento não são necessárias com a carboplatina, que é um fármaco que possui um potencial de nefrotoxicidade baixo, entretanto, a terapia prévia com cisplatina ou administração concomitante com outros fármacos nefrotóxicos (exemplo: antibióticos aminoglicosídeos) podem aumentar o risco de nefrotoxicidade (ver item “6. Interações Medicamentosas”).

Sistema Nervoso Central / Funções Auditivas

Devem ser realizadas regularmente monitorações e avaliações neurológicas antes e após o tratamento, particularmente em pacientes previamente tratados com cisplatina e em pacientes com mais de 65 anos de idade.

A toxicidade neurológica periférica é geralmente rara e branda. A carboplatina pode causar ototoxicidade cumulativa e a frequência e gravidade dos distúrbios auditivos aumenta nos esquemas posológicos com altas doses ou doses repetidas, ou no caso de tratamento prévio com cisplatina (também ototóxica). Audiogramas devem ser realizados antes do início da terapia e durante o tratamento ou quando houver sintomas auditivos. A deterioração clinicamente importante da função auditiva pode requerer modificações da dose ou descontinuação da terapia.

Efeitos gastrintestinais

A carboplatina pode induzir emese. A incidência e gravidade da emese pode ser reduzida pelo pré-tratamento com antieméticos ou através da administração da carboplatina em infusão intravenosa por 24 horas, ou como administração intravenosa em doses fracionadas em 5 dias consecutivos ao invés de uma infusão única.

Inibidores seletivos dos receptores serotoninérgicos do tipo 3 (5HT₃) (exemplo: ondansetron) ou benzamidas substituídas (exemplo: metoclopramida) podem ser particularmente efetivos, e a terapia combinada pode ser considerada para pacientes que apresentam efeitos emetogênicos graves ou persistentes.

Reações de hipersensibilidade

Assim como com outros compostos contendo complexos de platina, reações alérgicas à carboplatina foram relatadas. Os pacientes devem ser monitorados quanto a possíveis reações alérgicas anafilatóides, e equipamento e medicações apropriados devem estar prontamente disponíveis para tratar tais reações (por exemplo, anti-histamínicos, corticosteróides, epinefrina, oxigênio) sempre que Fauldcarbo[®] for administrado.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Estudos em animais demonstraram que a carboplatina é mutagênica e teratogênica. A carboplatina pode causar dano fetal quando administrada a mulheres grávidas. Não foi estudado o potencial carcinogênico da carboplatina, embora compostos com mecanismo de ação semelhante tenham sido relatados como carcinogênicos.

Efeitos Imunossupressores / Aumento da suscetibilidade a infecções

Administração de vacinas vivas ou vivas-atenuadas em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluindo carboplatina pode resultar em infecções sérias ou fatais. Vacinação com vacinas atenuadas deve ser evitada em pacientes recebendo Fauldcarbo[®]. Vacinas mortas ou inativas podem ser administradas, entretanto, a resposta a estas vacinas pode ser diminuída.

Uso em Crianças

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças.

Uso em Idosos

Dos 789 pacientes inicialmente tratados no estudo de terapia combinada (NCIC e SWOG), 395 pacientes foram tratados com carboplatina em combinação com a ciclofosfamida. Destes, 141 tinham mais que 65 anos de idade e 22 deles tinham 75 anos ou mais. Neste estudo a idade não foi um fator prognóstico de sobrevivência. Em relação à segurança, pacientes idosos tratados com a carboplatina estavam mais propensos a desenvolver trombocitopenia grave quando comparados aos pacientes mais jovens. Em dados combinados de 1942 pacientes (414 com 65 anos ou mais) que receberam a carboplatina como agente único para diferentes tipos de tumores, uma incidência similar dos eventos adversos foi observada nos pacientes com 65 anos ou mais e em pacientes com idade inferior a 65 anos. Outras experiências de relatos clínicos não identificaram respostas diferentes entre os pacientes idosos e os mais jovens, mas a sensibilidade maior de alguns pacientes idosos não pode ser descartada. A função renal deve ser considerada na seleção da dose da carboplatina devido à função renal dos idosos muitas vezes estar diminuída (ver item “8. Posologia e Modo de usar”).

Uso durante a Gravidez

A carboplatina pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Fauldcarbo® deve ser utilizado em mulheres grávidas apenas em situações de risco de morte ou diante da impossibilidade de uso de medicamentos seguros ou quando outros medicamentos são ineficazes.

Caso Fauldcarbo® seja utilizado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar durante o tratamento, a paciente deverá ser alertada sobre os riscos potenciais para o feto. As mulheres em idade fértil devem ser alertadas a evitar a gravidez durante o tratamento com Fauldcarbo®.

Fauldcarbo® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a Lactação

Não está claramente estabelecido se a carboplatina ou seus metabólitos contendo platina são excretados no leite materno. No entanto, devido ao risco potencial de reações adversas sérias em lactentes caso o fármaco passe para o leite, a amamentação deve ser descontinuada durante a terapia.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

O efeito da carboplatina sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

A tampa de borracha de fechamento do frasco não contém látex natural.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fauldcarbo® é, na maioria das vezes, utilizado em combinação com fármacos antineoplásicos que possuem efeitos citotóxicos similares. Nessas circunstâncias, é provável a ocorrência de toxicidade aditiva. O uso concomitante de Fauldcarbo® e outros agentes mielossuppressores ou radioterapia pode potencializar a toxicidade hematológica.

Uma incidência aumentada de vômitos tem sido relatada quando a carboplatina e outros fármacos emetogênicos são administrados concomitantemente ou quando a carboplatina é administrada a pacientes recebendo terapia emetogênica prévia.

A administração concomitante de carboplatina e aminoglicosídeos resulta em risco aumentado de nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade, e os fármacos devem ser utilizados concomitantemente com cautela. O uso de outros fármacos nefrotóxicos resulta em potencialização dos efeitos renais pela carboplatina.

A carboplatina interage com o alumínio levando à formação de um precipitado preto de platina e perda da potência. Kits de infusão intravenosa, agulhas, cateteres e seringas contendo alumínio não devem ser utilizados para administração.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Fauldcarbo® solução injetável pode ser diluído em glicose a 5% ou soro fisiológico 0,9%. A solução diluída é quimicamente estável por 24 horas quando estocada sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) e protegida da luz. Fauldcarbo® não contém qualquer agente conservante, por isso, para evitar a possibilidade de contaminação microbiológica, deve iniciar-se a administração da infusão logo após a sua preparação.

Fauldcarbo® apresenta-se na forma de uma solução límpida, de coloração incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Fauldcarbo® pode ser administrado tanto como agente único ou em combinação com outros medicamentos antineoplásicos. Fauldcarbo® deve ser utilizado apenas por via intravenosa e deve ser administrado por infusão IV por um período de no mínimo 15 minutos.

A dose de carboplatina pode ser determinada através de: 1) Função Renal e 2) Área de superfície corporal.

1) Determinação de dose de carboplatina baseada na função renal:

Atualmente a maneira mais segura e aceitável de determinar a dose de carboplatina é através da função renal utilizando a TFG do paciente (taxa de filtração glomerular) e da fórmula de Calvert para obter a AUC (área sob a curva) recomendada, normalmente no intervalo de 4 – 8 mg/mL x min, dependendo do protocolo, status pré-tratamento, radioterapia concomitante ou comorbidades que possam afetar a função renal do paciente. Este método considera o impacto do tratamento prévio na função renal, que pode requerer doses mais baixas para pacientes com função renal debilitada. A dosagem por este método é calculado em “mg” e não por mg/m².

Fórmula de Calvert:

Dose total (mg) = (AUC estabelecida) x (TFG + 25).

2) Dose de carboplatina baseada na Área de Superfície Corporal:

Alternativamente, a dose pode ser baseada na área de superfície corporal do paciente (m²). Se o paciente for obeso ou tiver grave retenção de fluidos, o peso corporal ideal pode ser usado para estimar a dose.

Terapia como agente único

A dose única inicial recomendada é de 360 a 400 mg/m².

Terapia concomitante

A carboplatina tem sido utilizada concomitantemente com outros fármacos antineoplásicos e a posologia varia de acordo com o protocolo adotado. Deve-se realizar os ajustes de dose necessários, de acordo com o esquema posológico utilizado e com os resultados da monitorização hematológica. Em combinação com outros agentes citotóxicos, a dose inicial de carboplatina recomendada é de 300 mg/m². Como regra geral, a administração de Fauldcarbo® deve ser feita em intervalos cíclicos de 4 semanas. A dose terapêutica de carboplatina deve ser ajustada de acordo com a situação da medula óssea e função renal, conforme descrito a seguir:

Medula óssea: a determinação do nadir hematológico durante o tratamento com Fauldcarbo® é recomendada para ajuste de dose. Para pacientes que apresentem contagem de plaquetas e neutrófilos acima de 100.000 e 2.000/mm³ respectivamente, a dose de carboplatina pode ser aumentada 25%. Entretanto, doses maiores que 125% da dose inicial não são recomendadas. Para pacientes que apresentem contagem de plaquetas e neutrófilos nos intervalos de 100.000 a 50.000 e de 2.000 a 500/mm³ respectivamente, não é necessário ajuste de dose. Para pacientes que apresentem toxicidade hematológica moderada a grave (como, por exemplo, contagem de plaquetas e neutrófilos abaixo de 50.000 e 500/mm³ respectivamente), uma redução de dose de 25% deve ser considerada, tanto em terapia única como em terapia combinada.

Na presença de fatores de risco tais como baixo status de performance, terapias extensivas anteriores com mielossuppressores e/ou idade superior a 65 anos, a redução da dose de 20 – 25% é aconselhável; cuidados também são necessários quando Fauldcarbo® for administrado a pacientes que receberam previamente tratamento com fármacos nefrotóxicos, como a cisplatina.

A carboplatina interage com o alumínio levando à formação de um precipitado e perda da potência; portanto, não utilize materiais contendo partes de alumínio na preparação ou administração de Fauldcarbo®.

Antes da administração, inspecione visualmente se há material particulado ou descoloração na solução de Fauldcarbo®. Use a solução assim que possível após a preparação; a infusão deve ser finalizada dentro de 24 horas após a preparação e qualquer resíduo deve ser descartado (ver item “8. Posologia e Modo de usar - Cuidados de Administração”).

Uso em Crianças

Não há informações suficientes que permitam recomendações posológicas específicas.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

A carboplatina interage com o alumínio constituinte de agulhas, seringas e cateteres, levando à formação de um precipitado e perda da potência. Não se deve, portanto, utilizar materiais contendo partes de alumínio que possam entrar em contato com carboplatina na sua preparação ou administração.

Antes de sua administração, esse produto pode ser diluído com solução glicosada a 5% para infusão, numa concentração de 0,1 mg/mL. Fauldcarbo® não contém qualquer tipo de conservante. O produto é acondicionado em frascos-ampola para dose única e deve-se descartar qualquer resíduo não utilizado. Para reduzir o risco de contaminação microbiana, recomenda-se que a diluição do produto para infusão seja realizada imediatamente antes do uso e que o procedimento de infusão se inicie o mais rapidamente possível após a preparação da solução. Antes da administração, soluções de Fauldcarbo® devem ser inspecionadas visualmente quanto à presença de material particulado ou mudança na coloração. A infusão deve ser completada dentro de 24 horas após a preparação e qualquer resíduo deve ser descartado.

Cuidados especiais para infusões IV prolongadas: a carboplatina diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% e armazenada a 25°C sofre degradação de, aproximadamente, 5% da concentração inicial em 24 horas. Além disso, as soluções de cloreto de sódio a 0,9% não são consideradas apropriadas para a infusão pelo risco de conversão à cisplatina, com possibilidade de aumento da toxicidade. Dessa forma, recomenda-se não diluir Fauldcarbo® em solução de cloreto de sódio a 0,9% quando se pretende realizar infusão IV prolongada.

Conservação

Fauldcarbo® deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz. Não congelar.

O medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

Precauções especiais de utilização e manipulação

Precauções usuais para manuseio e preparo de medicamentos citotóxicos devem ser realizados durante a reconstituição e administração de Fauldcarbo®.

A equipe deve ser treinada com boas técnicas para reconstituição e manuseio. Não é recomendável a manipulação de agentes citotóxicos, como a carboplatina, por mulheres grávidas.

A preparação deve ser realizada numa área reservada em fluxo laminar vertical, com a bancada de trabalho coberta com material descartável constituído por papel absorvente de um lado e plástico de outro.

Deve-se tomar cuidado para evitar a inalação de partículas e a exposição da pele à carboplatina.

Roupas protetoras adequadas devem ser usadas, tais como, luvas de PVC, óculos de segurança, bata protetora e máscaras descartáveis.

Recomenda-se checar se os encaixes do conjunto de seringas estão firmes para evitar vazamentos.

Em caso de contato acidental com os olhos, lavar com água ou solução salina. Se a pele entrar em contato com o medicamento, lavar com muita água e, nos dois casos, procurar auxílio médico. Procure imediatamente um médico caso Fauldcarbo® seja ingerido ou inalado.

Todos os materiais, agulhas, seringas, frascos e outros itens que tiveram contato com medicamentos citotóxicos devem ser incinerados. Excreções também devem ser tratadas da mesma forma. Superfícies contaminadas devem ser lavadas com grande quantidade de água.

Recomenda-se a utilização de seringas "Luer-Lock" ajustáveis e de largo diâmetro interno para minimizar a pressão e eventual formação de "aerossol". A formação de "aerossol" pode ser diminuída pela utilização, durante a preparação, de agulha com vácuo.

Precauções especiais para eliminação dos materiais utilizados na preparação do produto

Os materiais utilizados na preparação das soluções de carboplatina, ou materiais usados para proteção corporal, devem ser colocados num saco de polietileno duplamente selado e incinerados a 1100°C.

Procedimentos em caso de Extravasamento

Em caso de extravasamento, o acesso à área afetada deve ser restringido. Utilizar dois pares de luvas (borracha látex), máscara respiratória, bata protetora e óculos de segurança. Limitar a extensão do extravasamento utilizando uma toalha absorvente ou grânulos adsorventes. Pode-se também utilizar ácido sulfúrico 3M com permanganato de potássio 0,3M (2:1) ou hipoclorito de sódio 5%. Reunir o material absorvente/adsorvente e outros resultantes do extravasamento e colocá-los num recipiente de plástico estanque, rotulando-o de acordo com o conteúdo. Os resíduos citotóxicos devem ser considerados perigosos ou tóxicos e claramente rotulados "RESÍDUO CITOTÓXICO PARA INCINERAÇÃO A 1100°C". Estes resíduos devem ser incinerados a essa temperatura durante, pelo menos, 1 segundo. Lavar o restante da área de extravasamento com quantidade abundante de água.

Dose Omitida

Como Fauldcarbo® é um medicamento de uso exclusivamente hospitalar, o plano de tratamento é definido pelo médico que acompanha o caso. Se o paciente não receber uma dose deste medicamento, o médico deve redefinir a programação do tratamento. O esquecimento da dose pode comprometer a eficácia do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos efeitos colaterais do tratamento com Fauldcarbo® são inevitáveis devido às suas ações farmacológicas.

No entanto, os efeitos adversos são geralmente reversíveis se detectados precocemente.

As reações adversas como relatadas para os vários sistemas são as seguintes:

Tumores benignos, malignos e inespecíficos: raros casos de desenvolvimento de leucemias mielóides agudas e síndromes mielodisplásicas foram observados em pacientes que foram tratados com carboplatina, principalmente quando tratados em combinação com outros agentes potencialmente leucemogênicos.

Sangue e sistema linfático: a principal toxicidade dose-limitante da carboplatina é a supressão da medula óssea, que é manifestada pela trombocitopenia, leucopenia, neutropenia e/ou anemia. A mielosupressão é relacionada à dose. O nadir de plaquetas e leucócitos/granulócitos normalmente ocorre duas a três semanas após a administração do fármaco. Recuperação é geralmente adequada a fim de permitir a administração subsequente de dose de carboplatina após 4 semanas da administração anterior. Anemia (hemoglobina abaixo de 11 g/dL), que pode ser sintomática, ocorre em grande parte dos pacientes. Este efeito pode ser cumulativo e transfusões podem ser necessárias particularmente em pacientes sob terapia prolongada (exemplo: mais de 6 ciclos). Sequelas clínicas de medula óssea/toxicidade hematológica tais como febre, infecções, sepse/choque séptico e hemorragia podem ser observadas.

Metabolismo e nutrição: podem ocorrer anormalidades dos eletrólitos (hipocalemia, hipocalcemia, hiponatremia e/ou hipomagnesia).

Sistema nervoso: neuropatias periféricas podem ocorrer, principalmente na forma de parestesias e uma diminuição dos reflexos dos tendões profundos. O efeito, mais comum em pacientes acima de 65 anos de idade, parece ser cumulativo, ocorrendo principalmente em pacientes recebendo terapia prolongada e/ou naqueles que receberam terapia anterior com cisplatina. Os efeitos no sistema nervoso central também podem ocorrer. Em alguns casos a neurotoxicidade observada com a carboplatina pode ser um efeito retardado da terapia prévia com cisplatina.

Olhos: anormalidades visuais, com perda visual transitória (que pode ser completa para luz e cores) ou outros distúrbios podem ocorrer em pacientes tratados com carboplatina. Melhora e/ou recuperação total da visão geralmente ocorre dentro de semanas após a interrupção do fármaco. Cegueira cortical foi relatada em pacientes com alteração de função renal recebendo altas doses de carboplatina.

Ouvido e Labirinto: tinido e perda auditiva foram relatados em pacientes recebendo carboplatina. O risco de ototoxicidade pode ser aumentado pela administração concomitante de outros fármacos ototóxicos (por exemplo, aminoglicosídeos).

Cardíaco: insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana isquêmica (por exemplo: infarto do miocárdio, parada cardíaca, angina e isquemia do miocárdio).

Vascular: eventos cerebrovasculares.

Gastrointestinal: náuseas e/ou vômitos, que são geralmente leves a moderados em relação à gravidade, podem ocorrer dentro de 6 a 12 horas após a administração de Fauldcarbo®, podendo persistir por até 24 horas ou mais. Outras reações gastrointestinais como mucosite, diarreia, constipação e dor abdominal também foram relatadas.

Hepatobiliar: podem ocorrer elevações leves e geralmente transitórias nas concentrações de fosfatase alcalina sérica, aspartato aminotransferase ou bilirrubina. Anormalidades substanciais nos testes de funções hepáticas foram relatadas por pacientes tratados com carboplatina que receberam altas doses de carboplatina e transplante autólogo de medula óssea.

Sistema imune: reações alérgicas a carboplatina têm sido relatadas. E incluem: reações de anafilaxia/anafilactóides, hipotensão, broncoespasmos e pirexia. Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em poucos minutos após administração intravenosa da carboplatina.

Pele e tecido subcutâneo: podem ocorrer raramente dermatites esfoliativas. Casos de *rash* eritematoso, pruridos, urticária e alopecia relacionados ao uso de carboplatina têm sido observados.

Musculoesquelético e de tecido conectivo: mialgia / artralgia.

Renal e urinário: insuficiência renal aguda tem sido raramente reportada. Síndrome hemolítico-urêmica.

Elevações leves e transitórias de concentrações de creatinina sérica e de nitrogênio sanguíneo podem ocorrer.

Risco de nefrotoxicidade induzida pela carboplatina (como, por exemplo, *clearance* de creatinina diminuído) é maior em altas doses ou em pacientes previamente tratados com cisplatina.

Geral: astenia, sintomas semelhantes à gripe e reações no local da injeção.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdosagem com carboplatina. Portanto, todas as medidas possíveis devem ser tomadas para se evitar a superdosagem, o que inclui estar ciente do perigo potencial de superdosagem, cálculo cuidadoso da dose a ser administrada e disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos adequados. Superdosagem aguda com carboplatina pode resultar em aumento dos seus efeitos tóxicos esperados (por exemplo, mielossupressão grave, vômitos e náuseas intratáveis, toxicidade neurosensorial grave, insuficiências renal e hepática, etc.) Pode ocorrer óbito. A hemodiálise é efetiva e, mesmo assim, parcialmente, até 3 horas após a administração, uma vez que ocorre ligação rápida e extensiva da platina às proteínas plasmáticas. Sinais e sintomas de superdosagem devem ser tratados com medidas de suporte. O uso de carboplatina em doses acima das recomendadas tem sido relacionado com perda de visão.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

MS nº: 1.0033.0133

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica. Uso restrito a hospitais.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/10/2014		10450- SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/10/2014		SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	14/10/2014	<ul style="list-style-type: none"> • IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO • COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? • QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • RESULTADOS DE EFICÁCIA • CONTRAINDICAÇÕES • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • POSOLOGIA E MODO DE USAR • REAÇÕES ADVERSAS 	VP/VPS	Não se aplica
08/04/2014	0262629142	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica

