

Tecnocarb[®]

carboplatina

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TECNOCARB[®]
Carboplatina

FORMA FARMACÊUTICA
Pó líófilo injetável

APRESENTAÇÃO
150 mg. Embalagem com 1 frasco-ampola de 25 mL.
450 mg. Embalagem com 1 frasco-ampola de 50 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de TECNOCARB[®] 150 mg contém:
Carboplatina.....150 mg
Manitol150 mg

Cada frasco de TECNOCARB[®] 450 mg contém:
Carboplatina.....450 mg
Manitol450 mg

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

TECNOCARB[®] (carboplatina) é um composto de platina que apresenta propriedades antitumorais. TECNOCARB[®] apresenta propriedades bioquímicas que produzem ligações cruzadas no DNA. A platina da carboplatina liga-se às proteínas do sangue e é lentamente eliminada, com uma meia-vida de 5 dias. A principal via de eliminação da carboplatina é a renal.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

TECNOCARB[®] é indicado no tratamento inicial de carcinoma de ovário ou no tratamento secundário, como paliativo após quimioterapias, inclusive com cisplatina. Também é indicado no tratamento de carcinoma de pequenas células de pulmão e no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e no tratamento de outros tipos de tumores sólidos. Foram observadas respostas significativas quando a carboplatina foi empregada no tratamento no carcinoma de colo uterino.

Freqüentemente, TECNOCARB[®] é utilizado em combinação com outros agentes quimioterápicos em várias indicações, como com paclitaxel no tratamento do câncer avançado de ovário.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

TECNOCARB[®] é contra indicado em pacientes com histórico de reações alérgicas graves a carboplatina ou a outros compostos que contenham platina ou manitol.

TECNOCARB[®] não deve ser utilizado por pacientes portadores de insuficiência grave dos rins, pacientes com depressão grave de medula óssea e por pacientes com tumores que apresentem hemorragia.

Advertências

Seu médico pode solicitar regularmente exames para verificação de contagens sanguíneas (hemograma), bem como testes funcionais dos rins e fígado. O tratamento poderá ser descontinuado caso ocorra depressão anormal da medula óssea ou funcionamento anormal dos rins e fígado.

Reações Alérgicas: Após a administração de TECNOCARB[®] você poderá apresentar reações alérgicas, e estas podem ser controladas com terapia adequada. Há um maior risco de reações alérgicas, incluindo anafilaxia em pacientes anteriormente expostos à terapia com platina.

Toxicidade Sanguínea: alterações dos componentes sanguíneos, tais como diminuição de células brancas, neutrófilos e plaquetas são dependentes e limitantes da dose de TECNOCARB[®]. De acordo com avaliação médica, poderá ser solicitado monitoramento constante do sangue periférico. Se você apresentar anemia poderá ser solicitado uma transfusão sanguínea durante o tratamento.

A gravidade da depressão da medula óssea é maior em pacientes que passaram por tratamento anterior (em particular com cisplatina) e/ou em pacientes com função renal alterada.

Toxicidade no Sistema Nervoso: embora rara, a toxicidade no sistema nervoso é mais freqüente em pacientes com mais de 65 anos de idade e/ou pacientes previamente tratados com cisplatina. Raramente pacientes com insuficiência nos rins recebendo doses maiores, podem apresentar distúrbios visuais, como perda de visão, que se recuperam totalmente ou a um grau significativo dentro de semanas após a interrupção dessas altas doses.

Carcinogênese e Mutagênese: A carboplatina demonstrou ter potencial em provocar mutação, ou seja, uma variação brusca que ocorre em indivíduos aparentemente normais. O potencial da carboplatina em provocar câncer não foi determinado, porém compostos com mecanismos de ação e com potencial em provocar mutação estão relacionados com carcinogênicos.

Precauções

TECNOCARB[®] deve ser administrado sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado e experiente no uso de agentes quimioterápicos antineoplásicos.

O tratamento de TECNOCARB[®] com antibióticos aminoglicosídeos pode provocar maior toxicidaderenal e auditiva.

Em pacientes pediátricos, a combinação de TECNOCARB[®] com outros medicamentos tóxicos ao aparelho auditivo pode provocar perda significativa da audição.

Doses muito elevadas de TECNOCARB[®] poderão provocar anormalidades nas funções renal e hepática. Você poderá apresentar náuseas e vômitos que poderão ser mais graves em pacientes previamente tratados com cisplatina.

Uso durante a gravidez: Quando administrado em mulheres grávidas, a carboplatina pode causar danos fetais. A carboplatina demonstrou ser tóxica ao embrião e com potencial em provocar anomalia fetal. Durante o tratamento com TECNOCARB[®], as pacientes devem evitar a gravidez devido ao risco potencial para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso durante a amamentação: devido ao potencial da carboplatina em provocar reações adversas em bebês que estejam recebendo leite materno, deve-se decidir por interromper a amamentação ou descontinuar o uso da droga, de acordo com a orientação médica e levando-se em consideração a importância da droga para a mãe.

Uso em crianças: A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foi sistematicamente estudada.

Uso em idosos: Pacientes idosos são mais suscetíveis ao desenvolvimento de alterações de células sanguíneas e toxicidade no sistema nervoso central, como a depressão da medula óssea, que neste caso pode ser mais grave.

Interações Medicamentosas

Não é recomendável o uso de TECNOCARB[®] com outros compostos tóxicos aos rins.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

MODO DE USO

TECNOCARB[®] é um produto liofilizado, estéril, apirogênico, com aparência de pó branco contido em frasco-âmbar.

TECNOCARB[®] é um medicamento de uso restrito a hospitais e administrado unicamente por infusão intravenosa. O esquema posológico e o plano de tratamento deverão ser determinados pelo seu médico, de acordo com a necessidade do paciente. Para mais informações sobre a posologia deste medicamento, consulte seu médico ou a bula específica para profissional de saúde.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Alterações sanguíneas: A depressão da medula óssea é a toxicidade dose-limitante de TECNOCARB[®]. Você poderá apresentar diminuição de plaquetas e células brancas do sangue e a toxicidade na medula óssea poderá ser mais grave em pacientes anteriormente tratados com cisplatina e em pacientes com a função renal prejudicada.

Durante o tratamento com TECNOCARB[®] você poderá apresentar anemia com baixa taxa de hemoglobina.

Gastrointestinais: Após a administração de TECNOCARB[®] você poderá apresentar vômitos e náuseas, que normalmente desaparecem dentro de 24 horas após o tratamento e geralmente respondem aos medicamentos antieméticos (que detêm o vômito), podendo ser também prevenidos.

Outros efeitos colaterais gastrointestinais consistem em dor, diarreia, prisão de ventre e diminuição do apetite.

Neurológicos: Pacientes que receberam TECNOCARB[®], poderão apresentar doenças do sistema nervoso, toxicidade no aparelho auditivo e principalmente sensação anormal dos sentidos e sensibilidade.

A frequência total dos efeitos colaterais neurológicos pode ser maior em pacientes recebendo TECNOCARB[®] em combinação, o que deve estar relacionado com a longa exposição cumulativa.

Renais: Com a administração de TECNOCARB[®], você poderá apresentar redução da função dos rins, entretanto a ocorrência desta redução é pouco comum.

Eletrólitos: Você poderá apresentar diminuição dos níveis sanguíneos de sódio, potássio, cálcio e magnésio.

Hepáticas: Pacientes recebendo doses elevadas de TECNOCARB[®] para transplante de medula óssea podem apresentar alterações significativas da função do fígado, porém, pacientes com valores basais normais podem, também, apresentar estas alterações.

Reações Alérgicas: pode ocorrer hipersensibilidade ao TECNOCARB[®] sendo caracterizada por erupções cutâneas, urticária, eritema, prurido, broncoespasmos (raramente) e diminuição da pressão arterial. Reações do tipo anafiláticas podem ocorrer minutos após a administração da droga.

Reações no Local da Injeção: você poderá apresentar reação no local da injeção, incluindo vermelhidão, inchaço, dor e necrose associada com o extravasamento.

Outros: poderão ocorrer efeitos adversos sobre os sistemas: respiratório, cardiovascular e geniturinário, da mucosa, cutâneos e musculoesqueléticos. Em baixas porcentagens, poderão ocorrer óbitos por complicações cardiovasculares, e não está claro se estas mortes estão relacionadas à quimioterapia ou a doenças concomitantes.

Poderá ocorrer aumento da pressão arterial, fadiga muscular e queda de cabelo.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdose de carboplatina. As complicações precoces de superdose podem estar relacionadas à depressão da medula óssea bem como a danos às funções dos rins e fígado. Devido ao uso de TECNOCARB[®] em doses maiores que as recomendadas, poderá ocorrer perda de visão.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

O produto deve ser guardado ao abrigo da luz e umidade em temperatura ambiente (15^o-30^oC). Quando reconstituídas ou diluídas em diluentes apropriados, as soluções são estáveis por 8 horas em temperatura ambiente a 25^oC. Caso a solução não seja usada neste período, deverá ser desprezada.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

TECNOCARB[®] (carboplatina) é um composto de platina que apresenta propriedades antitumorais. TECNOCARB[®] apresenta propriedades bioquímicas semelhantes às da cisplatina, portanto, produzindo predominantemente ligações cruzadas intercadeias no DNA.

Em pacientes com clearance de creatinina de cerca de 60 mL/min ou mais, recebendo carboplatina em doses de 300 a 500 mg/m², as concentrações plasmáticas de carboplatina decaem bi-exponencialmente com as meias-vidas médias alfa e beta de 1,6 horas e 3,0 horas respectivamente.

A carboplatina exibe farmacocinética linear em pacientes com clearance de creatinina = 60 mL/min. Não são encontradas no plasma, quantidades significativas livres e ultrafiltráveis de outras estruturas contendo platina, além da carboplatina. Entretanto, a platina da carboplatina, liga-se às proteínas plasmáticas e é lentamente eliminada, com uma meia-vida mínima de 5 dias.

A principal via de eliminação da carboplatina é a renal. Pacientes com clearance de creatinina de cerca de 60 mL/min ou mais excretam 70% da dose de carboplatina através da urina, sendo a maior parte entre 12 e 16 horas.

Em pacientes com clearance de creatinina inferior a 60 mL/min, os clearance renal e corpóreo totais de carboplatina decrescem com a diminuição do clearance de creatinina. A dose de carboplatina deve, portanto, ser reduzida nestes pacientes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos controlados e randomizados, realizados pelo National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group (NCIC) e pelo Southwest Oncology Group (SWOG), 789 pacientes virgens de quimioterapia, com câncer ovariano avançado, foram tratadas com carboplatina ou cisplatina, ambos em combinação com ciclofosfamida a cada 28 dias por 6 ciclos antes da reavaliação cirúrgica. Os resultados obtidos são apresentados a seguir:

Aspecto Geral dos Estudos	NCIC	SWOG
Número de pacientes randomizados	447	342
Média de idades (anos)	60	62
Dose de cisplatina	75 mg/m ²	100 mg/m ²
Dose de carboplatina	300 mg/m ²	300 mg/m ²
Dose de ciclofosfamida	600 mg/m ²	600 mg/m ²
Tumor residual menor que 2 cm (número de pacientes)	39% (174/447)	14% (49/342)

Resposta Clínica em Pacientes com Doença Mensurável

	NCIC	SWOG
Carboplatina (Número de pacientes)	60%	59%
Cisplatina (Número de pacientes)	58%	43%
95% de I.C de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-13,9%, 18,6%)	(-2,3%, 31,1%)

Resposta Patológica Completa*

	NCIC	SWOG
Carboplatina (Número de pacientes)	11%	10%
Cisplatina (Número de pacientes)	15%	10%
95% de I.C de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-10,9%, 2,5%)	(-6,9%, 6,9%)

Sobrevida Livre de Projeção (SLP)

Média	NCIC	SWOG
Carboplatina	59 semanas	49 semanas
Cisplatina	61 semanas	47 semanas
PFS 2 anos		
Carboplatina	31	21
Cisplatina	31	21
95% I.C. de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-9,3, 8,7)	(-9,0, 9,4)
PFS 3 anos		
Carboplatina (número de pacientes)	19	8
Cisplatina (número de pacientes)	23	14
95% I.C. de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-11,5, 4,5)	(-14,1, 0,3)
Razão de Risco	1,10	1,02
95% I.C. de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-0,89, 1,35)	(-0,81, 1,29)

Sobrevida

Média	NCIC	SWOG
Carboplatina	110 semanas	86 semanas
Cisplatina	99 semanas	79 semanas
PFS 2 anos		
Carboplatina	51,90	40,20
Cisplatina	48,40	39,00
95% I.C. de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-6,2, 13,2)	(-9,8, 12,2)
PFS 3 anos		
Carboplatina (número de pacientes)	34,60	18,30
Cisplatina (número de pacientes)	33,10	24,90
95% I.C. de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-7,7, 10,7)	(-15,9, 2,7)
Razão de Risco	0,98	1,01
95% I.C. de diferença (carboplatina - cisplatina)	(-0,78, 1,23)	(-0,78, 1,30)

INDICAÇÕES

TECNOCARB® está indicado no tratamento do carcinoma avançado de ovário, como:
a) terapia de primeira linha;

b) terapia de segunda linha, após falha de outros tratamentos.

Está também indicado no tratamento do carcinoma de pequenas células de pulmão e no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço.

Respostas significativas têm sido observadas quando carboplatina é empregada no tratamento do carcinoma de colo uterino.

Freqüentemente carboplatina é utilizado em combinação com outros agentes quimioterápicos em várias indicações, como com paclitaxel no tratamento do carcinoma avançado de ovário.

CONTRA INDICAÇÕES

TECNOCARB[®] é contra-indicado para pacientes com casos de hipersensibilidade a algum componente da fórmula e a outros compostos que contenham platina ou ao manitol.

Pacientes portadores de insuficiência renal grave, a menos que o médico e o paciente considerem que os possíveis benefícios do tratamento superem os riscos; pacientes com mielosupressão grave pacientes com tumores que apresentem hemorragia.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO DEPOIS DE ABERTO POSOLOGIA

Recomenda-se não empregar soluções diferentes das indicadas para a diluição.

Insuficiência renal: pacientes com depuração de creatinina inferior a 60 mL/min sofrem maior risco de supressão da medula óssea. Não há dados conclusivos que permitam estabelecer posologia nos casos de insuficiência renal severa (depuração de creatinina inferior a 15 mL/min).

No tratamento secundário de pacientes com carcinoma de ovário a dose de 360 mg/m², por via intravenosa, tem se mostrado efetiva.

Carboplatina é administrada exclusivamente por via intravenosa. Reconstituir o conteúdo do frasco-ampola em água para injeção, USP, solução glicosada a 5% ou solução fisiológica a 0,9%, de modo a alcançar uma concentração final de 10 mg de carboplatina/mL (mL por ampola de 150 mg). Após a reconstituição, o produto pode ser diluído até uma concentração mínima de 0,5 mg/mL em uma solução glicosada a 5% ou solução fisiológica a 0,9%. A carboplatina deverá ser administrada em infusão endovenosa rápida (15 a 60 minutos), dentro das 8 horas após a reconstituição.

A dose recomendada na monoterapia para adultos não tratados anteriormente com quimioterapia e/ou radioterapia e com função renal normal é de 300-400 mg/m² de superfície corporal, não devendo repetir-se antes de transcorridas 4 semanas e somente se o número de leucócitos e plaquetas estiver normalizado.

Quando reconstituídas ou diluídas em diluentes apropriados, as soluções são estáveis por 8 horas à temperatura ambiente a 25° C. Caso a solução não seja usada neste período, deverá ser desprezada.

NÃO DEVEM SER USADAS AGULHAS OU EQUIPAMENTOS INTRAVENOSOS CONTENDO ALUMÍNIO NAS PARTES QUE ENTRARÃO EM CONTATO COM O MEDICAMENTO, UMA VEZ QUE O ALUMÍNIO REAGE COM A CARBOPLATINA, CAUSANDO A FORMAÇÃO DE PRECIPITADO E PERDA DE AÇÃO

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

TECNOCARB[®] (carboplatina) deve ser empregado somente por profissionais experientes no uso de agentes quimioterápicos antineoplásicos. Devem ser feitas, regularmente, contagens sanguíneas, bem como testes da função hepática e renal, e o uso da droga deverá ser descontinuado caso ocorra depressão anormal da medula óssea ou funcionamento renal ou hepático anormais.

Reações Alérgicas: Como ocorrem com outros compostos de platina, reações alérgicas com TECNOCARB[®] têm sido relatadas. Estas podem ocorrer após minutos da administração e devem ser controladas com uma terapia de suporte adequada. Há um risco aumentado de reações alérgicas, incluindo anafilaxia, em pacientes previamente expostos à terapia com platina

Toxicidade Hematológica: A leucopenia, neutropenia e trombocitopenia são dependentes e limitantes da dose. Contagens do sangue periférico devem ser monitorizadas freqüentemente durante o tratamento com TECNOCARB[®] e, em caso de toxicidade, até que ocorra a recuperação. A data média do nadir é o 21º dia em pacientes recebendo TECNOCARB[®] como agente único e o 15º dia em pacientes recebendo TECNOCARB[®] em combinação com outros

agentes quimioterápicos. De modo geral, ciclos únicos intermitentes de TECNOCARB[®] não devem ser repetidos até que as contagens de leucócitos, neutrófilos e plaquetas tenham retornado ao normal.

A anemia é freqüente e cumulativa. A transfusão sangüínea é freqüentemente necessária durante o tratamento com TECNOCARB[®], particularmente em pacientes recebendo terapia prolongada.

A gravidade da mielodepressão é maior em pacientes que sofreram tratamento anterior (em particular com a cisplatina) e/ou em pacientes com função renal alterada. As dosagens iniciais de TECNOCARB[®] nestes grupos de pacientes devem ser reduzidas apropriadamente (ver POSOLOGIA) e os efeitos cuidadosamente monitorados através de contagens sangüíneas freqüentes entre os ciclos. A terapia combinada de TECNOCARB[®] com outras formas de tratamento mielodepressivo deve ser planejada muito cuidadosamente com relação às dosagens e ao tempo, de modo a minimizar os efeitos aditivos.

Toxicidade Neurológica: Muito embora a toxicidade neurológica periférica seja geralmente rara e branda, a sua freqüência é maior em pacientes com mais de 65 anos de idade e/ou em pacientes previamente tratados com a cisplatina. A estabilização e a melhora da neurotoxicidade pré-existente induzida pela cisplatina ocorreram em cerca de metade dos pacientes que receberam TECNOCARB[®] como tratamento secundário.

Distúrbios visuais, incluindo perda de visão, têm sido raramente relatados após o uso de TECNOCARB[®] quando pacientes com insuficiência renal recebem doses maiores que as recomendadas. A visão parece recuperar-se totalmente ou a um grau significativo dentro de semanas após a interrupção dessas altas doses.

Carcinogênese e Mutagênese.

O potencial carcinogênico da carboplatina não foi estudado, porém compostos com mecanismos de ação e mutagenicidade similares têm sido relatados como carcinogênicos. A carboplatina demonstrou ser mutagênica tanto in vitro quanto in vivo.

Gravidez

TECNOCARB[®] poderá causar danos fetais quando administrado em mulheres grávidas. TECNOCARB[®] demonstrou ser embriotóxico e teratogênico em ratos que receberam a droga durante a organogênese. Estudos controlados em mulheres grávidas não foram realizados. Se este medicamento for usado durante a gravidez ou se a paciente engravidar quando do uso deste medicamento, ela deverá ser informada do dano potencial ao feto. Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez.

Categoria de risco na gravidez: D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso Durante a Amamentação

Não se sabe se esta droga é excretada no leite materno. Como muitas drogas são excretadas no leite materno, e devido ao potencial da carboplatina em produzir reações adversas graves em lactentes, deve-se decidir por interromper a amamentação ou descontinuar o uso da droga, levando-se em consideração a importância da droga para a mãe.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foi sistematicamente estudada

Uso em idosos

O médico deve avaliar a necessidade do tratamento em idosos visto que esses pacientes são mais suscetíveis às reações adversas.

Em estudos envolvendo a terapia combinada com carboplatina e ciclofosfamida, os pacientes idosos tratados com a carboplatina foram mais suscetíveis ao desenvolvimento de trombocitopenia grave do que os pacientes mais jovens; nos estudos envolvendo o tratamento com a carboplatina como agente único em diferentes tipos de tumores, a incidência de eventos adversos foi similar entre jovens e idosos; contudo, a maior sensibilidade de alguns pacientes idosos não pode ser excluída. Por ser a função renal freqüentemente diminuída em pacientes idosos, deve-se considerar a função renal quando da determinação da dose.

A incidência de neurotoxicidade periférica é maior e a mielotoxicidade pode ser mais grave em pacientes com mais de 65 anos. Além disso, pacientes idosos são mais suscetíveis de apresentar insuficiência renal relacionada à idade, podendo ser necessários a redução da dose e o monitoramento cuidadoso da contagem hematológica em pacientes recebendo carboplatina.

Outros

Embora TECNOCARB[®] apresente potencial nefrotóxico limitado, o tratamento concomitante com aminoglicosídeos tem resultado em episódios de toxicidades renal e auditiva aumentadas. A perda clinicamente significativa da audição tem sido relatada em pacientes pediátricos quando TECNOCARB[®] foi administrado em doses maiores que as recomendadas em combinação com outros agentes ototóxicos. Doses muito elevadas de TECNOCARB[®] (até cinco vezes ou mais que a dose recomendada como agente único) têm resultado em graves anormalidades nas funções hepática e renal.

TECNOCARB[®] pode induzir náuseas e vômitos, que podem ser mais graves em pacientes previamente tratados com a cisplatina. A pré-medicação com antieméticos e o prolongamento do período de administração de carboplatina através de infusão contínua ou por mais de 5 dias consecutivos foram relatados como úteis na redução da incidência e intensidade deste evento adverso.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não é recomendável o uso de carboplatina com outros compostos nefrotóxicos

REAÇÕES ADVERSAS

A frequência das reações adversas, abaixo relatadas, está baseada em dados cumulativos de 1.893 pacientes recebendo carboplatina como agente único e na experiência de pós-comercialização.

Hematológicos: A mielodepressão é a toxicidade dose-limitante de carboplatina. Em pacientes com valores basais normais, trombocitopenia com contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm³ ocorreu em 25 dos pacientes, neutropenia com contagem de granulócitos abaixo de 1.000/mm³, em 18 dos pacientes e leucopenia com contagem de leucócitos abaixo de 2.000/mm³, em 14 dos pacientes. O nadir geralmente ocorre no 21º dia (e no 15º dia em pacientes recebendo carboplatina em combinação). No 28º dia, o restabelecimento da contagem de plaquetas acima de 100.000/mm³ ocorre em 90 dos pacientes, o restabelecimento de neutrófilos acima de 2.000/mm³ ocorre em 74 e o restabelecimento dos leucócitos acima de 4.000/mm³ ocorre em 67 dos pacientes. A mielotoxicidade é mais grave em pacientes previamente tratados, em particular com a cisplatina, e em pacientes com a função renal prejudicada. Pacientes em mal estado geral também apresentaram maior leucopenia e trombocitopenia. Estes efeitos, embora geralmente reversíveis, têm resultado em infecções e complicações hemorrágicas em 4 e 5, respectivamente, dos pacientes que receberam carboplatina. Estas complicações levaram à morte menos de 1 dos pacientes.

Anemia com taxa de hemoglobina abaixo de 11 g/dL tem sido observada em 71 dos pacientes com valores basais normais. A incidência de anemia aumenta com o aumento da exposição a carboplatina. Transfusão sanguínea tem sido administrada em 26 dos pacientes recebendo carboplatina. A mielodepressão pode ser agravada pela combinação de carboplatina com outros agentes ou formas de tratamento mielodepressivos.

Gastrintestinais: Vômitos ocorrem em 65 dos pacientes, um terço dos quais de forma grave. Náuseas ocorrem em mais de 15 dos pacientes. Pacientes previamente tratados (em particular, com a cisplatina) estão aparentemente mais propensos a vômitos. Estes efeitos normalmente desaparecem dentro de 24 horas após o tratamento e geralmente respondem aos medicamentos antieméticos, ou podem ser prevenidos por tais medicamentos. A administração por um período prolongado de carboplatina através de infusão contínua ou durante 5 dias consecutivos pode diminuir a probabilidade de vômitos. O vômito é mais freqüente quando carboplatina é dado em combinação com outros compostos emetogênicos. Outros efeitos colaterais gastrintestinais consistem em dor (17), diarreia (6) e constipação (6). Casos de anorexia têm sido relatados na experiência pós-comercialização. A relação de carboplatina com estes eventos não está esclarecida.

Neurológicos: Neuropatias periféricas (principalmente parestesia) ocorreram em 4 dos pacientes que receberam carboplatina. Pacientes com mais de 65 anos de idade e previamente tratados com a cisplatina, bem como pacientes que receberam tratamento prolongado com carboplatina, parecem ter maior risco de desenvolver neuropatias periféricas. Em 50 dos pacientes que têm neurotoxicidade periférica preexistente induzida pela cisplatina não houve nenhum agravamento posterior dos sintomas durante a terapia com carboplatina.

A ototoxicidade clinicamente significativa e outros distúrbios sensoriais, como, por exemplo, distúrbios visuais e alterações do paladar, têm ocorrido em 1 dos pacientes. Sintomas do sistema nervoso central foram relatados em 5 dos pacientes e freqüentemente parecem estar relacionados ao uso de antieméticos.

A freqüência total dos efeitos colaterais neurológicos parece ser maior em pacientes recebendo carboplatina em combinação, o que deve estar relacionado com a longa exposição cumulativa.

Renais: Quando administradas nas doses habituais, a redução da função renal tem sido pouco comum, apesar de a administração de carboplatina não exigir a hidratação de grandes volumes de fluido nem medidas de diurese forçada. Ocorreu elevação da creatinina sérica em 6 dos pacientes, da uréia no sangue em 14 e do ácido úrico em 5. Estes efeitos são, geralmente moderados, e reversíveis em cerca de 50 dos pacientes. O clearance de creatinina mostrou ser a mais sensível medida da função renal em pacientes em tratamento com carboplatina.

Vinte e sete por cento dos pacientes com valor basal de 60 mL/min, ou mais, tiveram redução do clearance de creatinina durante a terapia com carboplatina.

Eletrólitos: Diminuição dos níveis séricos de sódio, potássio, cálcio e magnésio ocorre em 29, 20, 22 e 29 dos pacientes, respectivamente. Suplementação eletrolítica não foi administrada juntamente com carboplatina. A quimioterapia combinada não aumentou a incidência destas alterações eletrolíticas.

Relataram-se de forma espontânea vários casos de hiponatremia precoce. Enquanto a relação de carboplatina não é clara face a outros fatores contribuintes (diurese, disfunção respiratória, malignidade, etc.), a possibilidade de hiponatremia deve ser considerada, especialmente para pacientes com outros fatores de risco como terapia diurética concomitante. A reposição de sódio ou a restrição voluntária de água geralmente reverteu a hiponatremia.

Hepáticas: Observaram-se alterações da função hepática em pacientes com valores basais normais, que incluem elevação da bilirrubina total em 5, da TGO sérica em 15 e da fosfatase alcalina em 24 dos pacientes. Estas modificações geralmente são moderadas e reversíveis em cerca de 50 dos pacientes. Têm ocorrido alterações significativas nos testes de função hepática em um número limitado de pacientes recebendo doses elevadas de carboplatina para transplante autólogo de medula óssea.

Reações Alérgicas: Hipersensibilidade a carboplatina foi relatada em 2 dos pacientes. Reações alérgicas desse tipo são comparadas em características e conseqüências às reações relatadas com outros compostos contendo platina, como, por exemplo, erupções cutâneas, urticária, eritema, prurido, broncoespasmos (raramente) e hipotensão. Reações do tipo anafiláticas têm ocorrido após minutos da administração da droga. As reações de hipersensibilidade têm sido tratadas com sucesso com epinefrina-padrão, corticosteróide e terapia anti-histamínica.

Reações no Local da Injeção: foram relatadas reações no local da injeção, incluindo vermelhidão, inchaço e dor. Foi relatado também necrose associada com o extravasamento.

Outros: Malignidades secundárias foram descritas em associação com terapia multidroga, entretanto a relação com carboplatina não está esclarecida. Efeitos adversos sobre os sistemas respiratório, cardiovascular e gênito-urinário, da mucosa, cutâneos e musculoesqueléticos ocorreram em 5, ou menos, dos pacientes. Óbitos ocorreram por complicações cardiovasculares (insuficiência cardíaca, embolia, acidente vascular cerebral) em menos de 1 dos pacientes. Não está claro se estas mortes estavam relacionadas à quimioterapia ou a doenças concomitantes. A hipertensão tem sido relatada no período após comercialização do produto.

Astenia e alopecia também têm sido relatadas. Suas freqüências aumentaram bastante em pacientes recebendo carboplatina associado. Relatam-se casos raros de síndrome hemolítico-urêmica. Também foi relatado mal-estar como parte da farmacovigilância.

SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdose de TECNOCARB®. As complicações precoces de superdose podem estar relacionadas à mielodepressão bem como a danos às funções hepática e renal. O uso de TECNOCARB® em doses maiores que as recomendadas tem sido relacionado com perda de visão.

ARMAZENAGEM

O produto deve ser guardado ao abrigo da luz e em temperatura entre 15° e 30° C

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

IV) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA USO RESTRITO A HOSPITAIS

Reg. MS –1.2214.0019

Resp. Téc. : Dra. Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960-SP

Fabricado por
Eurofarma Laboratórios Ltda
Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP

Distribuído por:
ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
subsidiária de Tecnofarma Internacional.
Sede: Rua Suíça, 3.400 - Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira
SAC: 0800-166575