



B-PLATIN[®]

Blau Farmacêutica S.A.

Solução injetável
10 mg/mL

Pó liófilo
150 mg

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/09

B-PLATIN®
carboplatina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável contendo 50 mg de carboplatina em 5 mL. Embalagem contendo 01 frasco-ampola de 5 mL.
Solução injetável contendo 150 mg de carboplatina em 15 mL. Embalagem contendo 01 frasco-ampola de 15 mL.
Solução injetável contendo 450 mg de carboplatina em 45 mL. Embalagem contendo 01 frasco-ampola de 45 mL.
Pó líofilo injetável. Embalagem contendo 01 frasco-ampola de 150 mg.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO INJETÁVEL APENAS POR VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de solução injetável contém:

carboplatina50 mg, 150 mg ou 450 mg
excipientes*q.s.p.

*Componentes não ativos: água para injetáveis. Pode ser utilizado ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio durante a fabricação para ajuste de pH.

Cada frasco-ampola de pó líofilo contém:

carboplatina150 mg
excipiente**q.s.p.

**Componente não ativo: manitol.

D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A carboplatina, princípio ativo de **B-Platin®**, faz parte da segunda geração de derivados da cisplatina que mostram atividade antineoplásica contra uma série de malignidades.

B-Platin® (carboplatina) 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 randomizadas para receber em primeira linha cisplatina como agente único (100 mg/m²) mensal ou carboplatina (400 mg/m²) mensal por 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 para o grupo cisplatina em 24 meses foi de 50% e para o grupo de carboplatina 58%, sem diferença significativa. A carboplatina parece ser menos tóxica do que a cisplatina, com taxas de sobrevida e resposta semelhantes.

Um estudo de fase III (n=637) comparou a dose convencional de paclitaxel e carboplatina administrados a cada 3 semanas versus a administração dose-densa semanalmente de paclitaxel combinado com a administração de carboplatina (AUC = 6) a cada 3 semanas em pacientes com câncer epitelial avançado de ovário, câncer de trompa de falópio ou câncer peritoneal primário. A mediana de Sobrevida Livre de Progressão (SLP), desfecho primário deste estudo, foi substancialmente melhorada no grupo de tratamento com dose-densa (28 vs 17,2 meses, Hazard Ratio (HR) 0.71, IC 95% 0.58-0.88, P = 0.0015). A Sobrevida Global (SG) aos 3 anos também foi maior no tratamento com dose-densa com paclitaxel (72,1%) do que no grupo de tratamento convencional (65,1%, HR 0.75, 0.57-0.98; P = 0.03). Os resultados a longo prazo em um período médio de 76,8 meses foram: A SLP mediana foi significativamente mais longa no grupo que recebeu paclitaxel dose-densa do que no regime convencional (28.2 vs 17.5 meses, Hazard Ratio (HR) 0.76; IC 95% 0.62-0.91; P = 0.0037), e a SG mediana foi de 100.5 meses no regime dose-densa versus 62.2 meses no regime convencional (HR 0.79, IC 95% 0.63-0.99, P = 0.039).

119 pacientes foram alocados para quatro ciclos de ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina (CAV) ou carboplatina como agente único. Os pacientes tiveram um escore de desempenho de Karnofsky < ou = 50 e/ou um escore prognóstico indicativo de uma taxa de sobrevivência de 1 ano < ou = 15%. A neutropenia de grau 3-4 e o uso de antibióticos intravenosos foram significativamente mais comuns com o regime CAV (P < 0,005). Por outro lado, a trombocitopenia de grau 3-4 foi mais comum (P < 0,0009) e a transfusão de plaquetas foi mais frequente (P < 0,05) com a terapia com carboplatina. A toxicidade não hematológica foi semelhante nos dois braços de tratamento, com exceção da alopecia com o esquema CAV (P < 0,0007). O alívio dos sintomas ocorreu em 48% e 41% dos pacientes nos

grupos de tratamento CAV e carboplatina, respectivamente. A dispnéia melhorou em 66% e 41% dos pacientes e a tosse em 21% e 7% dos pacientes nos grupos de tratamento com CAV e carboplatina, respectivamente. A terapia com CAV produziu uma taxa de resposta maior que a carboplatina (38% vs. 25%), mas esta não foi estatisticamente significativa ($P = 0,15$). A sobrevida global mediana para os pacientes nos braços de CAV e carboplatina foi de 17 semanas e 15,9 semanas, respectivamente, com taxas de sobrevivência de 1% a 12% e 6%.

Comparou-se a eficácia e a segurança de um regime de tratamento baseado em carboplatina em associação ao etoposídeo (CE) vs doses divididas de cisplatina em associação ao etoposídeo (SPE) em pacientes idosos ou nos casos com prognóstico pobre naqueles com câncer de pulmão de pequenas células e doença extensa (ED-SCLC). Os critérios de elegibilidade incluíram: ED-SCLC não tratada; idade acima ou igual a 70 anos e performance (SP) 0-2, ou idade menor que 70 e performance 3. O braço CE recebeu carboplatina IV ($AUC = 5$) no dia 1 e etoposídeo 80 mg/m^2 IV nos dias 1-3. O braço SPE recebeu cisplatina 25 mg/m^2 IV nos dias 1-3 e etoposídeo 80 mg/m^2 IV nos dias 1-3. Um total de 220 pacientes foram randomizados. A média de idade foi de 74 anos e 74% tinham SP de 0 ou 1. Eventos adversos graus 3-4 foram (%CE/%SPE): leucopenia 54/51, neutropenia 95/90, trombocitopenia 56/16, infecção 7/6. Não houve diferença significativa (CE/SPE) na taxa de resposta (73/73%) e na sobrevida global (mediana 10,6 / 9,9 meses; $P = 0,54$). Embora o regime de SPE ainda seja considerado como o tratamento padrão em idosos ou naqueles com prognóstico pobre com ED-SCLC, o regime CE pode ser uma alternativa para esta população considerando o risco-benefício.

Quarenta e um pacientes elegíveis com carcinoma metastático ou recorrente do colo uterino receberam 149 ciclos de carboplatina. O fármaco foi administrado numa dosagem inicial de 400 mg/m^2 IV a cada 28 dias. No geral, a resposta foi de 15% (duas respostas completas, 9 respostas parciais; 95% IC de 6-29%) e as durações das respostas foram 2,0, 2,0, 2,5 + 2,5 +, 5,25 + e 6,75 meses. Os principais efeitos tóxicos incluíram náuseas e vômitos em 48% dos ciclos, anemia em 47%, leucopenia em 38% e trombocitopenia em 22%. A atividade da carboplatina contra o câncer de colo avançado é modesta e semelhante ao da cisplatina isoladamente, no entanto o perfil de toxicidade da carboplatina é substancialmente melhor do que o da cisplatina.

O estudo randomizado JCOG0505 fase III avaliou os benefícios clínicos do esquema baseado em carboplatina. As doentes elegíveis ($N=253$) tinham câncer de colo do útero metastático ou recorrente e tinham \leq um tratamento contendo platina e nenhum tratamento com taxano anteriormente. As doentes foram distribuídas aleatoriamente ao esquema paclitaxel + cisplatina (TP paclitaxel 135 mg/m^2 durante 24 horas no dia 1 e cisplatina 50 mg/m^2 no dia 2, repetidas a cada 3 semanas) ou paclitaxel + carboplatina (TC paclitaxel 175 mg/m^2 durante 3 horas e carboplatina $AUC = 5$ no dia 1, repetida a cada 3 semanas). O desfecho primário foi a sobrevida global (SG). HR da SG foi de 0,994 (IC 90%, 0,79 a 1,25; não-inferioridade $P = 0,032$ por regressão estratificada de Cox). A SG média foi de 18,3 meses com TP versus 17,5 meses com TC. Entre os doentes que não tinham recebido cisplatina prévia a SG foi menor com TC (13,0 v 23,2 meses, HR, 1,571; IC 95%, 1,06 a 2,32). A proporção de períodos de não-hospitalização foi significativamente maior com TC ($P < 0,001$).

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/m^2 por via intravenosa a cada 3 semanas. Todos os pacientes foram avaliados quanto à resposta e toxicidade. Após três ciclos de quimioterapia, observou-se 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 grau 3 (neutropenia) e nenhum efeito colateral grau 4. 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 linha.

Iganej et al realizou um estudo para determinar a eficácia da carboplatina tri-semanal como agente único em 120 pacientes recentemente diagnosticados com idade mediana de 58 anos em Estágio 3 (22%) ou 4A/B (78%) com carcinoma orofaríngeo tratado com quimiorradiação definitiva. Os pacientes foram tratados com carboplatina ($AUC = 5$) \times 3 nos Dias 1, 22 e 43 juntamente com radioterapia convencional concomitante ($n = 67$) ou radioterapia de intensidade modulada ($N = 53$) a 70 Gy. O seguimento médio foi de 64 meses. Dos 120 pacientes, 15 (12,5%) tiveram recidiva loco-regional (LR), e um total de 9 pacientes (7,5%) recidivaram à distância. Durante ou após a quimioterapia ($< 90\%$), apenas 26% dos pacientes necessitaram de sonda para alimentação. De 120 pacientes, 90% receberam 3 ciclos de carboplatina e 98% uma dose planejada de radioterapia. Os três anos de controle loco-regional e a sobrevida global para todo o grupo foram 88% e 82%, respectivamente. Estas taxas para 92 pacientes elegíveis para RTOG 0129 (T2N2-3, T3-4 qualquer N) foram 86% e 77%. No último seguimento, apenas 3% estavam dependentes de sonda para alimentação. Os autores concluíram que este foi o primeiro relato de carboplatina tri-semanal com radioterapia para o carcinoma orofaríngeo localmente avançado, e este tratamento foi melhor tolerado e mais viável do que a cisplatina tri-semanal em altas doses, apresentando resultados similares/favoráveis de controle de doença e taxa de sobrevivência.

Referências Bibliográficas:

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. Katsumata N. Dose-dense approaches to ovarian cancer treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2015 May;16(5):21
3. White SC et al. Randomized phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine compared with single-agent carboplatin in patients with poor prognosis small cell lung carcinoma. *Cancer.* 2001 Aug 1;92(3):601-8.
4. Okamoto H et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer.* 2007 Jul 16;97(2):162-9
5. Weiss, G R et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 1990 39 (3) p.332-6
6. Kitagawa R. et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505 *J Clin Oncol.* 2015 Jul 1;33(19):2129-35.
7. 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.

8. Iganej S, Buchschacher GL, Abdalla I, et al. Triweekly Carboplatin Alone as Concurrent Chemotherapy for Oropharyngeal Carcinoma Treated With Definitive Chemoradiation: Outcomes of 120 Unselected Patients and a Comparison to the RTOG 0129 Regimen Results. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 2013; 87(2, Suppl. S):S439.

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 (ultrafiltrada) 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 à 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.

A 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 **B-Platin**® está contraindicada a pacientes com insuficiência renal grave, mielodepressão 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).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A carboplatina deve apenas ser administrada 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. 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.

Distúrbios do Sangue e do Sistema Linfático

Anemia hemolítica com presença de anticorpos serológicos induzidos por fármacos foi relatada em pacientes tratados com carboplatina. Este evento pode ser fatal.

A síndrome hemolítica-urêmica (SHU) é um efeito colateral potencialmente fatal. A carboplatina deve ser descontinuada no primeiro sinal de qualquer evidência de anemia hemolítica microangiopática, tais como hemoglobina em rápida queda com trombocitopenia concomitante, elevação da bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrogênio uréico ou lactato desidrogenase (LDH) no sangue. A falha renal pode não ser reversível com a interrupção da terapia e pode ser necessária diálise.

Leucemia Secundária

A leucemia promielocítica aguda (APL) e síndrome mielodisplásica (MDS) / leucemia mielóide aguda (AML) foram relatadas anos após a terapia com carboplatina e outros tratamentos antineoplásicos.

Distúrbios Hepatobiliares

Foram reportados casos de doença veno-oclusiva hepática (síndrome obstrutiva sinusoidal). Alguns deles foram fatais.

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 8. Posologia e Modo de usar. 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 (vide item 6. Interações Medicamentosas).

Sistema Nervoso Central (SNC) / 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 carboplatina pode causar ototoxicidade cumulativa. 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. O risco de ototoxicidade pode ser aumentado pela administração concomitante de outros medicamentos ototóxicos (por exemplo, aminoglicosídeos) (vide item 6. Interações Medicamentosas).

A perda auditiva de início tardio foi relatada em pacientes pediátricos. Recomenda-se acompanhamento audiométrico em longo prazo nesta população.

Efeitos gastrointestinais

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: ondansetrona) 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.

Síndrome da Lise Tumoral (SLT)

Os pacientes com alto risco de SLT, tais como os pacientes com alta taxa de proliferação, alta carga de tumor e alta sensibilidade a agentes citotóxicos, devem ser monitorados de perto e tomadas as precauções apropriadas.

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 anafilactóides e equipamento e medicações apropriados devem estar prontamente disponíveis para tratar tais reações (por exemplo, anti-histamínicos, corticosteroides, epinefrina, oxigênio) sempre que carboplatina for administrada.

Efeitos Imunossupressores / Aumento da suscetibilidade a infecções

Administração de vacinas com vírus vivos ou vírus atenuados em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos, incluindo carboplatina, pode resultar em infecções sérias ou fatais. Vacinação com vacinas com vírus atenuados deve ser evitada em pacientes recebendo carboplatina. Vacinas de vírus mortos ou inativos 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 1.942 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 (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com carboplatina e a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com carboplatina e durante, pelo menos, seis meses após a última dose. Os homens com parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com carboplatina e durante, pelo menos, três meses após a última dose.

Gravidez

A carboplatina pode causar danos ao feto quando administrado a mulheres grávidas. A carboplatina deve ser utilizada 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 a carboplatina seja utilizada 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 carboplatina.

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.

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.

Fertilidade

A fertilidade masculina e feminina pode ser afetada pelo tratamento com carboplatina (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). Tanto homens como mulheres devem procurar aconselhamento para a preservação da fertilidade antes do tratamento com carboplatina.

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 contém látex natural.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A carboplatina é, na maioria das vezes, utilizada em combinação com fármacos antineoplásicos que possuem efeitos citotóxicos similares. Nessas circunstâncias, é provável a ocorrência de toxicidade aditiva. O uso concomitante de carboplatina 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 composto por platina e com perda da potência. Kits de infusão intravenosa, agulhas, cateteres e seringas contendo alumínio não devem ser utilizados para administração.

Foi observada uma diminuição nos níveis séricos de fenitoína com a administração concomitante de carboplatina e fenitoína/fosfenitoína. Isso pode levar à exacerbação das convulsões.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

B-Platin[®] deve ser conservado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, protegido da luz.

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

Prazo de validade da solução injetável: 18 meses a partir da data de fabricação.

Prazo de validade do pó líofilo: 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Características físicas e organolépticas

B-Platin[®] solução injetável apresenta-se na forma de solução incolor a levemente amarelado.

B-Platin[®] pó líofilo apresenta-se na forma de pó liofilizado de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

B-Platin[®] pode ser administrado tanto como agente único ou em combinação com outros medicamentos antineoplásicos.

B-Platin[®] 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 taxa de filtração glomerular (TFG) do paciente e da fórmula de Calvert para obter a ASC (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 calculada em "mg" e não por mg/m².

Fórmula de Calvert:

Dose total (mg) = (ASC 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 combinada: em combinação com outros agentes citotóxicos, a dose inicial de carboplatina recomendada é de 300 mg/m². Como regra geral, a administração de **B-Platin**[®] 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 **B-Platin**[®] 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 *Performance Status*, 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 **B-Platin**[®] 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 **B-Platin**[®].

Antes da administração, inspecione visualmente se há material particulado ou descoloração na solução de **B-Platin**[®]. 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 (vide item 8. Posologia e Modo de usar - Cuidados de Administração).

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

B-Platin[®] 150 mg pó liófilo injetável deve ser reconstituído com 15 mL de água para injeção.

Quando reconstituídos desta forma, resultam em uma solução de concentração de 10 mg/mL.

Precauções especiais de utilização e manipulação

Precauções usuais para manuseio e preparo de medicamentos citotóxicos devem ser realizados durante a reconstituição e administração de **B-Platin**[®].

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 de carboplatina, não somente pelo risco de perda da droga ativa, mas pelo risco de conversão à cisplatina, com possibilidade de aumento da toxicidade. Dessa forma, recomenda-se não diluir **B-Platin**[®] em solução de cloreto de sódio a 0,9% quando se pretende realizar infusão IV prolongada.

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 **B-Platin**® 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Muitos efeitos colaterais do tratamento com carboplatina 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 mieloides agudas e síndromes mielodisplásicas foram observados em pacientes que foram tratados com carboplatina, principalmente quando tratados em combinação com outros agentes potencialmente leucemogênicos.

Distúrbios do 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 mielossupressão 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).

Anemia hemolítica (às vezes fatal), também foi relatada.

Sequelas clínicas de medula óssea/toxicidade hematológica tais como febre, infecções, sepse/choque séptico e hemorragia podem ser observadas.

A síndrome hemolítico-urêmica (SHU) tem sido relatada.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Podem ocorrer anormalidades dos eletrólitos (hipocalemia, hipocalcemia, hiponatremia e/ou hipomagnesemia).

Distúrbios do 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. Disgeusia tem sido relatada em pacientes que tomam carboplatina.

Distúrbios dos 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.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Tinido e perda auditiva foram relatados em pacientes recebendo carboplatina.

Distúrbios cardíacos

Insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana isquêmica (por exemplo: infarto do miocárdio, parada cardíaca, angina e isquemia do miocárdio), Síndrome de Kounis.

Distúrbios vasculares

Eventos cerebrovasculares.

Distúrbios gastrintestinais

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 carboplatina, podendo persistir por até 24 horas ou mais. Outras reações gastrintestinais como mucosite, estomatite, diarreia, constipação e dor abdominal também foram relatadas.

Distúrbios hepatobiliares

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.

Distúrbios do sistema imune

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

Distúrbios de 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.

Distúrbios musculoesquelético e de tecido conectivo

Mialgia/artralgia.

Distúrbios renais e urinários

Insuficiência renal aguda tem sido raramente reportada. 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.

Distúrbios gerais e condição do local de administração

Astenia, sintomas semelhantes à gripe e reações no local da injeção.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdose com carboplatina. Portanto, todas as medidas possíveis devem ser tomadas para se evitar a superdose, o que inclui estar ciente do perigo potencial de superdose, cálculo cuidadoso da dose a ser administrada e disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos adequados. Superdose 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 só 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 superdose devem ser tratados com medidas de suporte.

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

II) DIZERES LEGAIS

Reg. MS nº 1.1637.0014

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito - CRF-SP nº 10.878

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0002-40

Av. Ivo Mário Isaac Pires, 7602

CEP 06720-480 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares

Km 30,5 - nº 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br





**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/08/2019.

7004210-01

Blau Farmacêutica S/A.

Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|----------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 04/11/2019 | - | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - REAÇÕES ADVERSAS | VPS | Todas |
| 07/02/2018 | 0099283/18-6 | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/02/2018 | 0099283/18-6 | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/02/2018 | - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (para adequação à intercambialidade) - INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS - SUPERDOSE | VPS | Todas |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|---|------------|--|-----|-------|
| 24/05/2016 | 1805213/16-4 | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/05/2016 | 1805213/16-4 | 10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 24/05/2016 | - RESULTADOS DE EFICÁCIA - REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS | VPS | Todas |
| 31/07/2014 | 0622448/14-2 | 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/07/2014 | 0622448/14-2 | 10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 31/07/2014 | Todos | VPS | Todas |