

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do medicamento

Carboplatina Hikma 10 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução para perfusão contém 10 mg de Carboplatina

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 50 mg de carboplatina

Cada frasco para injetáveis de 15 ml contém 150 mg de carboplatina

Cada frasco para injetáveis de 45 ml contém 450 mg de carboplatina

Cada frasco para injetáveis de 60 ml contém 600 mg de carboplatina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

É uma solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento do carcinoma avançado do ovário de origem epitelial na:

terapêutica de primeira linha

terapêutica de segunda linha, após insucesso de outros tratamentos

Tratamento adjuvante de tumores testiculares de células germinativas (seminomas) de elevado risco (estadio I)

Tratamento do carcinoma de células pequenas do pulmão.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose recomendada de carboplatina em adultos não tratados previamente e com a função renal normal é de 400 mg/m² numa única dose com uma duração de 15 a 60 minutos. Alternativamente, pode ser utilizada a fórmula de Calvert para determinar a dosagem:

$$\text{Dose (mg)} = \text{AUC alvo (mg/ml} \times \text{min)} \times [\text{TFG ml/min} + 25]$$

AUC alvo	Quimioterapia Planeada	Estado de Tratamento do Doente
5-7 mg/ml.min	Carboplatina como agente único	Não tratado previamente
4-6 mg/ml.min	Carboplatina como agente único	Tratado previamente
4-6 mg/ml.min	carboplatina + ciclofosfamida	Não tratado previamente

Nota: Com a fórmula de Calvert, a dose total de Carboplatina é calculada em mg, não em mg/m².

O tratamento não deve ser repetido senão 4 semanas após a administração anterior e/ou até que a contagem de neutrófilos seja pelo menos de 2.000 células/mm³ e a contagem de plaquetas de 100.000 células/mm³, pelo menos.

Nos doentes com fatores de risco, como doentes com tratamento prévio com agentes mielossupressores e/ou estado geral diminuído (ECOG-Zubrod 2-4 ou Karnofsky abaixo de 80), a dose inicial deve ser reduzida 20 a 25%.

É recomendável determinar o valor mínimo hematológico por contagens sanguíneas semanais durante os ciclos iniciais para ajuste de dosagem futuro e esquema posológico de carboplatina.

Insuficiência renal

Em doentes com função renal comprometida, a dosagem de carboplatina deve ser reduzida (consultar a fórmula de Calvert) e os valores mínimos hematológicos e função renal devem ser monitorizados.

Os doentes com valores de depuração de creatinina inferiores a 60 ml/min apresentam um risco superior de mielossupressão grave. A frequência de leucopenia, neutropenia, ou trombocitopenia grave mantém-se em cerca de 25% de acordo com as seguintes dosagens recomendadas:

Depuração da Creatinina Basal	Dose Inicial (Dia 1)
41-59 ml/min	250 mg/m ² I.V.
16-40 ml/min	200 mg/m ² I.V.

Os dados sobre a utilização da injeção de carboplatina em doentes com valores de depuração de creatinina iguais ou inferiores a 15 ml/min são insuficientes para permitir uma recomendação de tratamento.

Todas as recomendações de dose indicadas anteriormente aplicam-se ao ciclo inicial do tratamento. As dosagens subsequentes devem ser ajustadas de acordo com a tolerância do doente e de acordo com um nível aceitável para a mielossupressão.

Terapêutica de Combinação

A utilização ótima da Carboplatina em combinação com outros agentes mielossupressores, requer ajustes de dosagem de acordo com o regime e esquema posológico a ser adotado.

População pediátrica

O uso em crianças e lactentes não é recomendado devido a elementos insuficientes nesta área.

Idosos

Em doentes com idade superior a 65 anos, é necessário ajustar a dose de carboplatina à condição clínica geral durante o primeiro e os seguintes ciclos terapêuticos.

Modo de administração

A injeção de carboplatina deve ser utilizada apenas por via intravenosa.

Injeção ou perfusão intravenosa.

A carboplatina pode reagir com o alumínio, formando um precipitado negro. Na preparação e administração de Carboplatina não devem ser utilizadas agulhas, seringas, cateteres ou sistemas de administração intravenosa de medicamentos que contenham alumínio de forma a evitar interações.

Devem ser aplicadas as medidas de segurança utilizadas na preparação e administração de substâncias consideradas perigosas. A preparação deve ser realizada por profissionais com formação na utilização segura, usando luvas protetoras, máscara facial e roupas protetoras.

Duração do tratamento

A duração do tratamento varia com a situação e o protocolo clínico utilizado.

4.3 Contraindicações

A Carboplatina está contraindicada em:

hipersensibilidade à substância ativa, outros compostos de platina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

doentes com mielossupressão grave.

doentes com antecedentes de insuficiência renal grave (com valores para a depuração da creatinina inferiores a 30 ml/min), a menos que o médico e o doente considerem que os possíveis benefícios do tratamento ultrapassam os riscos. Um ajuste na dose poderá permitir a utilização em casos de insuficiência renal moderada (ver secção 4.2).

doentes com tumores hemorrágicos

uso concomitante com a vacina da febre-amarela (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Mielossupressão

A gravidade da mielossupressão é superior em doentes anteriormente tratados (particularmente com cisplatina) e/ou com a função renal comprometida. A mielossupressão como resultado do tratamento com carboplatina está cuidadosamente relacionada com a depuração renal do fármaco. Deste modo, em doentes com função renal insuficiente, com tratamento anterior prolongado, mau estar geral ou com idade superior a 65 anos, ou os que estão a receber tratamento concomitante com fármacos nefrotóxicos, a mielossupressão, especialmente a trombocitopenia, pode ser mais grave e prolongada.

Os parâmetros da função renal devem ser avaliados antes, durante e após o tratamento com carboplatina. A dose inicial de carboplatina nestes grupos de doentes deve ser reduzida de forma apropriada e os efeitos devem ser monitorizados rigorosamente através de contagens sanguíneas frequentes entre os ciclos (ver secção 4.2). Os efeitos mielossupressivos podem ser aditivos aos da quimioterapia concomitante.

Devem ser efetuadas contagens sanguíneas periféricas (incluindo plaquetas, glóbulos brancos e hemoglobina), durante e após a terapêutica. A terapêutica associada com outros medicamentos mielossupressores pode exigir modificação da dose/frequência do esquema posológico a fim de minimizar os efeitos aditivos.

As sequências de carboplatina não devem, normalmente, ser repetidas com menos de quatro semanas de intervalo a fim de assegurar que já ocorreu o valor mínimo da contagem celular sanguínea e que houve recuperação a níveis satisfatórios.

Os doentes com mielossupressão grave e persistente apresentam um alto risco de complicações infecciosas, incluindo resultados fatais (ver secção 4.8). Se qualquer um destes eventos ocorrer, a administração de carboplatina deve ser interrompida e deve ser considerada a modificação ou a descontinuação do tratamento.

Toxicidade Hematológica

Foi notificada anemia hemolítica, com a presença de anticorpos serológicos induzidos pelo medicamento, em doentes tratados com carboplatina. Este evento pode ser fatal.

A leucopenia, a neutropenia e a trombocitopenia são dependentes e limitativas da dose.

As contagens sanguíneas periféricas devem ser realizadas antes do início do tratamento com carboplatina e depois em intervalos semanais e, em caso de toxicidade, até a recuperação ser conseguida.

Este controlo permite monitorizar a toxicidade e ajuda a determinar o valor mínimo e a recuperação dos parâmetros hematológicos e proceder aos ajustes de dosagens subsequentes. Os valores mínimos ocorrem, em média, no dia 21 em doentes que receberam um único agente de carboplatina e, no dia 15, em doentes que receberam carboplatina em associação com outros agentes quimioterapêuticos. Os níveis mais baixos de plaquetas ocorrem geralmente entre os dias 14 e 21 da terapêutica inicial. Há uma redução maior em doentes que receberam previamente quimioterapia mielossupressiva extensa. Os níveis mais baixos de células da linha branca ocorrem normalmente entre os dias 14 e 28 da terapêutica inicial. De uma forma geral, não devem ser repetidos ciclos únicos intermitentes de carboplatina até as contagens de leucócitos, neutrófilos e plaquetas voltarem aos valores normais. Se os níveis descerem abaixo de 2.000 células/mm³ ou as plaquetas abaixo de 100.000 células/mm³, deve ser considerado o adiamento da terapêutica com carboplatina, até que seja evidente a recuperação da medula óssea. Esta recuperação leva normalmente 5 a 6 semanas. As transfusões podem ser necessárias e recomendam-se reduções da dose para o tratamento subsequente.

A anemia é frequente e cumulativa, no entanto, raramente é necessária uma transfusão.

Foi notificada leucemia promielocítica aguda (LPA) e síndrome mielodiplásica (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA) anos após terapêutica com carboplatina e outros tratamentos antineoplásicos.

Síndrome Hemolítico Urémico (SHU)

O síndrome hemolítico urémico (SHU) é um efeito secundário potencialmente fatal. O tratamento com carboplatina deve ser descontinuado aos primeiros sinais de qualquer evidência de anemia hemolítica microangiopática, tais como declínio rápido da hemoglobina com trombocitopenia concomitante, elevação da bilirrubina sérica, creatinina sérica, nitrogénio ureico sanguíneo ou LDH. A insuficiência renal pode não

ser reversível com a descontinuação do tratamento e pode ser necessário fazer diálise.

Toxicidade renal

Em doentes com compromisso da função renal, o efeito da carboplatina no sistema hematopoiético é mais pronunciado e de ação mais prolongada do que em doentes com a função renal normal. Neste grupo de risco, a terapêutica com carboplatina deve ser realizada com precaução especial (ver secção 4.2).

A incidência e a gravidade da nefrotoxicidade pode aumentar em doentes que já tenham insuficiência renal. Ainda não é claro se um programa apropriado de hidratação poderá ultrapassar este efeito, no entanto, aquando uma alteração no teste de função renal considerada grave, é necessário uma diminuição da dose ou a descontinuação do tratamento. A insuficiência renal é mais provável em doentes que apresentaram anteriormente nefrotoxicidade como resultado de uma terapêutica com cisplatina.

Equipamento contendo alumínio não deve ser usado durante a preparação e administração de carboplatina (ver secção 4.5)

O potencial carcinogénico da carboplatina não foi estudado, mas foi reportado que compostos com mecanismos de ação e mutagenicidade semelhantes são carcinogénicos.

Doença hepática veno-oclusiva

Foram notificados casos de doença hepática veno-oclusiva (síndrome de obstrução sinusoidal), alguns dos quais fatais. Os doentes devem ser monitorizados em relação a sinais e sintomas de função hepática anormal ou hipertensão portal que não resultam obviamente de metástases hepáticas.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Na experiência pós-introdução no mercado, foi observada síndrome de lise tumoral (SLT) em doentes após a utilização de carboplatina isolada ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos. Os doentes em risco elevado de SLT, como doentes com elevada taxa proliferativa, elevada carga tumoral e elevada sensibilidade a agentes citotóxicos devem ser monitorizados de perto e devem ser tomadas as devidas precauções.

Reações Alérgicas

Tal como acontece com outros medicamentos à base de platina, podem ocorrer reações alérgicas que surgem mais frequentemente durante a administração e que necessitam de descontinuação da perfusão. Nestes casos, deve ser iniciado um tratamento sintomático. Foram reportadas reações cruzadas, algumas vezes fatais, com todos os compostos de platina (ver secções 4.3 e 4.8). Existem notificações de reações de hipersensibilidade que progrediram para síndrome de Kounis (arteriospasma coronário alérgico agudo que pode resultar em enfarte do miocárdio, ver secção 4.8).

Toxicidade Neurológica

Apesar da toxicidade neurológica periférica ser geralmente frequente e ligeira, bem como limitada à parestesia e responsável pela diminuição dos reflexos osteotendinosos, a sua frequência está aumentada em doentes com idade superior a 65 anos e/ou em doentes anteriormente tratados com cisplatina. Devem ser realizadas a monitorização e exames neurológicos, em intervalos regulares.

Foram reportadas afeções oculares, incluindo perda de visão, após a utilização de carboplatina em doses superiores às doses recomendadas em doentes com compromisso renal. A visão é recuperada totalmente ou de forma significativa, em semanas, após descontinuar as doses elevadas.

Uso Geriátrico

Em estudos envolvendo terapêutica de associação com carboplatina e ciclofosfamida, os doentes idosos tratados com carboplatina demonstraram ser mais suscetíveis de desenvolver trombocitopenia grave do que doentes mais jovens. Como a função renal está frequentemente diminuída em doentes idosos, esta função deve ser considerada na determinação da dosagem (ver secção 4.2).

Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR)

Foram notificados casos de Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR) em doentes a receber carboplatina em quimioterapia de associação. A SLPR é uma condição neurológica rara, reversível (após interrupção do tratamento), de evolução rápida, que pode incluir convulsões, hipertensão, cefaleias, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos (ver secção 4.8). O diagnóstico de SLPR baseia-se na confirmação por imagiologia cerebral, de preferência RM (Ressonância Magnética).

Outros

Foram reportados problemas de audição durante a terapêutica com carboplatina. A ototoxicidade poderá ser mais pronunciada em crianças. Foram reportados casos de perda de audição com atraso auditivo em doentes pediátricos. É recomendado um seguimento audiométrico a longo prazo desta população.

A administração de vacinas vivas ou vivas atenuadas, em doentes imunocomprometidos por agentes quimioterapêuticos incluindo a Carboplatina, pode resultar em infeções sérias ou fatais. A vacinação com uma vacina viva deve ser evitada em doentes a receber tratamento com carboplatina. Podem ser administradas vacinas de vírus inativados; no entanto, a resposta a estas vacinas poderá ser diminuída.

Precauções:

A Carboplatina só deve ser preparada e administrada por profissionais experientes na utilização segura de agentes quimioterapêuticos. Devido à possibilidade de reações tóxicas graves, o doente deverá ser devidamente informado pelo médico sobre os riscos a que está sujeito e dever-se-á manter sobre constante supervisão. As instalações de diagnóstico e tratamento devem estar rapidamente disponíveis para a administração de terapêutica e possíveis complicações. Devem ser efetuadas regularmente contagens sanguíneas assim como testes à função renal e hepática e o

medicamento deve ser descontinuado se for detetada supressão anormal da medula óssea ou se forem detetadas função renal ou função hepática anormais.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido ao aumento do risco trombótico em casos de doenças tumorais, é frequente a utilização de tratamento anticoagulante. A elevada variabilidade intraindividual da coagulação durante as doenças e a eventual interação entre os anticoagulantes orais e a quimioterapia antineoplásica implicam, caso se opte pelo tratamento do doente com anticoagulantes orais, um aumento da frequência de monitorização da INR.

A carboplatina pode reagir com o alumínio, formando um precipitado negro. Não devem ser utilizadas, para a preparação ou administração do fármaco, agulhas, seringas, cateteres ou conjuntos de administração IV que contenham partes em alumínio que possam entrar em contacto com a carboplatina.

Utilização concomitante contraindicada

- Vacina da febre-amarela: risco de doença mortal associada à administração da vacina (ver secção 4.3).

Utilização concomitante não recomendada

- Vacinas vivas atenuadas (exceto a vacina da febre amarela): Risco de doença sistémica, potencialmente fatal. Este risco é aumentado nos indivíduos que já se encontram imunodeprimidos devido à sua doença subjacente. Utilizar uma vacina inativada quando esta exista (poliomielite).

- Fenitoína, fosfenitoína: Risco de exacerbação das convulsões (resultantes da diminuição da absorção digestiva de fenitoína pelo medicamento citotóxico), risco de aumento de toxicidade ou perda de eficácia do medicamento citotóxico (devido ao metabolismo hepático aumentado provocado pela fenitoína).

Utilização concomitante a considerar

- Ciclosporina (e por extrapolação tacrolímus e sirolímus): Imunossupressão excessiva com risco de linfoproliferação.

- Aminoglicosídeos: o uso concomitante de Carboplatina com antibióticos aminoglicosídeos deve ser abordado com precaução devido à nefrotoxicidade e ototoxicidade, particularmente em doentes com falência renal.

- Diuréticos de ansa: O uso concomitante de carboplatina com diuréticos de ansa deve ser efetuado com precaução devido à nefrotoxicidade e ototoxicidade cumulativa.

O uso concomitante com substâncias nefrotóxicas ou ototóxicas pode aumentar ou exacerbar a toxicidade renal da carboplatina, induzindo alterações na depuração renal.

A associação terapêutica com outros agentes mielossupressores pode exigir alterações na dose ou nos esquemas posológicos a fim de minimizar a potenciação da toxicidade hematológica da carboplatina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança do uso da carboplatina durante a gravidez não está estabelecida. A carboplatina pode causar danos ao feto quando administrada a uma mulher grávida. Os homens e as mulheres a utilizar carboplatina devem ser informados dos potenciais riscos de efeitos adversos na reprodução. A carboplatina demonstrou ser embriotóxica e teratogénica em ratos que receberam o medicamento durante a organogénese (ver secção 5.3). Não foram efetuados estudos controlados em mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil devem ser totalmente informadas do potencial risco para o feto se ficarem grávidas durante a terapêutica com carboplatina. A carboplatina não deve ser utilizada em mulheres grávidas.

Se o medicamento for utilizado durante a gravidez, ou se a doente ficar grávida enquanto estiver a utilizar o medicamento, a doente deve ser alertada para os potenciais riscos para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem evitar a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a carboplatina/metabolitos são excretados no leite humano, pelo que não se recomenda a amamentação a mães sob terapia com carboplatina, a fim de evitar efeitos nocivos no lactente. Se o tratamento se tornar necessário durante o período de lactação, deve parar-se a amamentação.

Fertilidade

A maioria das formas de quimioterapia têm sido associadas com a redução da oogénese e da espermatogénese e os doentes a utilizar carboplatina devem ser avisados desta possibilidade. Pode ocorrer supressão gonadal que origina amenorreia ou azoospermia em doentes que receberam terapêutica com antineoplásicos. Estes efeitos estão relacionados com a dose e duração da terapêutica podendo ser irreversíveis. É difícil prever o grau de compromisso funcional testicular ou ovário devido à utilização da associação de vários antineoplásicos, o que dificulta a avaliação dos efeitos de agentes individuais.

Os homens em idade de maturação sexual tratados com carboplatina são aconselhados a não terem filhos durante o tratamento e até 6 meses após tratamento. Os doentes do género masculino devem procurar aconselhamento sobre a conservação de esperma antes de iniciarem a terapêutica já que há possibilidade de infertilidade irreversível devido à terapêutica com carboplatina.

Embora não notificado com a carboplatina, isto tem sido notificado com outros agentes de platina. A recuperação da fertilidade após exposição pode ocorrer, mas não é garantido.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, a carboplatina pode causar náuseas, vômitos, problemas de visão e ototoxicidade; desta forma, os doentes devem ser alertados para o efeito potencial destes acontecimentos na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência de reações adversas reportadas baseia-se numa base de dados cumulativa de 1893 doentes que receberam uma injeção única de carboplatina e em experiência pós-comercialização.

A lista é apresentada pelas classes de sistemas de órgãos, segundo os termos preferenciais MedDRA, utilizando as seguintes categorias de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Frequência	Termo MedDRA
Infeções e infestações	Frequentes Desconhecido	Infeções* Pneumonia
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Desconhecido	Tumor maligno secundário resultante de tratamento
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia Hemorragia*
	Frequentes	
	Desconhecido	Síndrome urémica hemolítica, insuficiência da medula óssea, neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade, reação do tipo anafilactoide
	Raros	Angioedema
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido	Desidratação, anorexia, hiponatremia, síndrome de lise tumoral
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Neuropatia periférica, parestesia, diminuição dos reflexos osteotendinosos, perturbações sensoriais, disgeusia
	Desconhecido	Acidente vascular cerebral*, Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR)
Afeções oculares	Frequentes	Perturbações visuais, incluindo casos raros de perda de visão
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequentes	Ototoxicidade

Cardiopatas	Frequentes	Perturbação cardiovascular*
	Desconhecido	Insuficiência cardíaca*, síndrome de Kounis
Vasculopatias	Desconhecido	Embolia*, hipertensão, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Perturbação respiratória, doença pulmonar intersticial, broncospasmo
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Vômitos, náuseas, dor abdominal
	Frequentes	Diarreia, obstipação, anomalia da membrana mucosa
	Desconhecido	Estomatite, pancreatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Alopecia, anomalia da pele
	Desconhecido	Urticária, erupção cutânea, eritema, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Anomalia músculo-esquelética
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Anomalia genito-urinária
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Astenia
	Desconhecido	Necrose no local de injeção, reação no local de injeção, extravasão no local de injeção, eritema no local de injeção, mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Diminuição da depuração da creatinina renal. Aumento da ureia no sangue, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da aspartato aminotransferase no sangue, teste da função hepática
	Frequentes	Diminuição do sódio no sangue, diminuição do potássio no sangue, diminuição do cálcio no sangue, diminuição do

magnésio no sangue

Aumento da bilirrubina no sangue, aumento da creatinina no sangue, aumento do ácido úrico no sangue

* Fatal em <1%, acontecimentos cardiovasculares fatais em <1% incluindo falência cardíaca, embolia e acidente vascular cerebral combinado.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

A mielosupressão corresponde à dose limitativa da toxicidade da injeção de carboplatina. Em doentes com valores basais normais, a trombocitopenia, com contagem de plaquetas abaixo de 50,000/mm³ ocorre em 25% dos doentes, a neutropenia com contagem de granulócitos abaixo de 1,000/mm³ em 18% dos doentes, e a leucopenia com contagens WBC abaixo de 2,000/mm³ em 14% dos doentes. O valor mais baixo ocorre no dia 21. A mielosupressão pode agravar-se através da associação da injeção de carboplatina com outros compostos mielossupressores ou formas de tratamento.

A mielotoxicidade é mais grave em doentes anteriormente tratados, em particular em doentes previamente tratados com cisplatina e em doentes com compromisso da função renal. Os doentes com o estado geral de saúde diminuído também apresentaram leucopenia e trombocitopenia aumentadas. Estes efeitos, apesar de normalmente reversíveis, resultaram em infeção e complicações hemorrágicas em 4% e 5% dos doentes aos quais foi administrada a injeção de carboplatina, respetivamente. Estas complicações levaram à morte em menos de 1% dos doentes.

A anemia com valores de hemoglobina inferiores a 8 g/dL foi observada em 15% dos doentes com valores basais normais. A incidência de anemia está aumentada na exposição aumentada à injeção de carboplatina.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Foram reportados casos de fibrose pulmonar, através de aperto no peito e dispneia, o que deverá ser considerado se o estado de hipersensibilidade pulmonar for excluído (ver doenças imunitárias).

Doenças gastrointestinais:

Os vômitos ocorrem em 65% dos doentes, um terço dos quais são graves. As náuseas ocorrem em mais 15%. As náuseas e os vômitos são geralmente retardados até 6 – 12 horas após a administração de carboplatina, são rapidamente controlados ou prevenidos com antieméticos, desaparecendo em 24 horas. Os doentes anteriormente tratados (em particular os doentes previamente tratados com cisplatina) foram mais propensos a vômitos. Os vômitos são mais prováveis quando a injeção de carboplatina é efetuada em associação com outros compostos eméticos.

Os outros sintomas gastrointestinais correspondem a dor em 8% dos doentes, diarreia, e obstipação em 6% dos doentes.

Doenças renais e urinárias:

Quando administrada em doses normais, o desenvolvimento de função renal anormal não é frequente, apesar da injeção de carboplatina ter sido administrada sem grandes volumes de fluidos e/ou diurese forçada. O aumento da creatinina sérica ocorre em 6% dos doentes, o aumento da ureia nitrogenada em 14%, e o ácido úrico em 5% dos doentes. Estes indicadores são normalmente ligeiros e reversíveis em metade dos doentes. A depuração da creatinina demonstrou ser o parâmetro mais sensível da função renal, em doentes que recebem injeção de carboplatina. Vinte e sete por cento (27%) dos doentes com valores basais iguais ou superiores a 60 ml/min apresentaram redução da depuração de creatinina durante a terapêutica de injeção com carboplatina.

O compromisso renal é mais provável em doentes que apresentaram anteriormente nefrotoxicidade como resultado de uma terapêutica com cisplatina.

Doenças do sistema nervoso:

Em 4% dos doentes a quem foi administrada injeção de carboplatina ocorreu neuropatia periférica (sobretudo parestesias e diminuição de reflexos osteotendinosos). Os doentes com idade superior a 65 anos e doentes previamente tratados com cisplatina, bem como aqueles que recebem tratamento prolongado com injeção de carboplatina, parecem ter um risco aumentado. As parestesias, sobretudo causadas pela cisplatina, podem persistir ou agravar durante o tratamento com carboplatina (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Ocorreram perturbações sensoriais clinicamente significativas (por exemplo perturbações visuais e alterações do paladar) em 1% dos doentes.

A frequência global dos efeitos adversos neurológicos está aumentada em doentes que receberam a injeção de carboplatina em associação. Isto poderá estar relacionado com a exposição cumulativa prolongada.

Afeções oculares:

Perturbações visuais, incluindo perda de visão, estão normalmente associadas a terapêutica de dose elevada em doentes com compromisso renal.

Doenças do ouvido e do labirinto:

15% dos doentes apresentaram uma diminuição sub-clínica da acuidade auditiva de sons de elevada frequência (4,000-8,000 Hz), tal como expresso no Gráfico de Áudio. Foram reportados casos muito raros de hipoacusia.

Foi reportado frequentemente acufeno. Em doentes com órgãos auditivos lesados devido à cisplatina, por vezes ocorre uma exacerbação superior na função auditiva durante o tratamento com a carboplatina.

Após administração de carboplatina em doses superiores às recomendadas, foi reportada perda significativa da audição, em doentes pediátricos.

Cardiopatias:

Foram reportados alguns casos isolados de acontecimentos cardiovasculares (insuficiência cardíaca, embolia) bem como casos isolados de acidentes vasculares cerebrais.

Afeções hepatobiliares:

Foi observada alteração da função hepática em doentes com valores basais normais, incluindo aumento da bilirrubina total em 5%, SGOT em 15% e fosfatase alcalina em 24% dos doentes. Estas alterações são normalmente ligeiras e reversíveis em cerca de metade dos doentes.

Num número limitado de doentes que recebeu dosagens muito elevadas de injeção de carboplatina e transplante autólogo de medula óssea, ocorreu uma elevação grave nos testes de função hepática.

Após administração de doses elevadas de carboplatina ocorreram casos de necrose aguda e fulminante das células do fígado.

Doenças do sistema imunitário:

Podem ocorrer reações anafiláticas, por vezes fatais, após a injeção do medicamento: edema facial, dispneia, taquicardia, diminuição da pressão arterial, urticaria, choque anafilático, broncospasmo.

Estas reações podem ser controladas com anti-histamínicos, adrenalina e/ou glucocorticoides. Estas reações são semelhantes às observadas após administração de outros compostos de platina e podem ocorrer minutos após a administração. A incidência de reações alérgicas pode aumentar com exposição prévia ao tratamento com platina; no entanto, as reações alérgicas foram observadas após exposição inicial à carboplatina. Os doentes devem ser observados de perto para detetar possíveis reações alérgicas e para controlar reações alérgicas com o tratamento adequado.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos):

Foram reportados tumores malignos secundários agudos após terapêuticas citostáticas de associação contendo carboplatina.

Exames complementares de diagnóstico:

A diminuição do sódio, potássio, cálcio e magnésio séricos ocorre em 29%, 20%, 22% e 29% dos doentes, respetivamente. Em particular, foram reportados casos de hiponatremia precoce. As perdas de eletrólitos são menores e a maioria acontece sem quaisquer sintomas clínicos.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Reações no local de injeção (queimadura, dor, vermelhidão, inchaço, urticaria, necrose resultante de extravasamento).

Foram observados ocasionalmente febre, arrepios e mucosite.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto conhecido para a sobredosagem com carboplatina. Não se verificou sobredosagem durante os ensaios clínicos. Se tal ocorrer, o doente pode necessitar de tratamento de suporte adequado a complicações relativas à mielossupressão, insuficiência renal e hepática, falência renal, compromisso da função auditiva. Nos relatórios referentes a doses até 1.600mg/m² os doentes sentiram-se extremamente mal apresentando diarreia e alopecia. A utilização de doses superiores às recomendadas de carboplatina tem sido associada a perda de visão (ver secção 4.4).

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Código ATC: 16.1.2. Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Citotóxicos relacionados com alquilantes.

Código ATC: L01XA02 Carboplatina

Mecanismo de ação

A carboplatina é um agente antineoplásico análogo da cisplatina e interfere com as ligações intercadeia e intracodão do ADN nas células expostas ao fármaco. A reatividade do ADN tem sido relacionada com a citotoxicidade.

População pediátrica

A segurança e eficácia em crianças não foram ainda determinadas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após perfusão de uma hora (20 – 520 mg/m²), as concentrações plasmáticas de platina total e livre (ultrafiltrável) diminuem de modo bifásico segundo cinética de primeira ordem. Para a platina livre, a semivida da fase inicial (t- α) é aproximadamente de 90 minutos; e a da fase final (t- β) é de cerca de 6 horas. Toda a platina livre apresenta-se sob a forma de carboplatina nas primeiras quatro horas após administração.

A carboplatina é excretada principalmente por filtração glomerular na urina, com recuperação de 65% da dose em 24 horas. A maior parte da substância é excretada nas primeiras seis horas. Aproximadamente 32% da dose administrada de carboplatina é excretada sob forma inalterada.

A ligação da carboplatina às proteínas alcança 85-89% nas 24 horas após administração, ainda que durante as primeiras quatro horas só cerca de 29% da dose se ligue às proteínas. Os doentes com insuficiência da função renal podem necessitar de ajustamento de dosagem devido a alteração da farmacocinética da carboplatina.

População pediátrica

Foi notificado que a depuração da carboplatina é 3 a 4 vezes a depuração em adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A carboplatina é embriotóxica e teratogénica em ratos. Observaram-se efeitos adversos na fertilidade dos ratos machos, com alterações da espermatogénese. A carboplatina mostrou potencial mutagénico in vivo e in vitro. Embora o potencial carcinogénico de carboplatina não tenha sido estudado, compostos com mecanismos de ação e efeitos mutagénicos semelhantes foram descritos como carcinogénicos.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Equipamento contendo alumínio não deve ser utilizado com carboplatina (ver Secção 4.5).

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Em uso:

A carboplatina pode ser diluída em Glucose 5% ou Cloreto de Sódio 0,9% e administrada como uma perfusão intravenosa. Estas soluções para perfusão são quimicamente estáveis até 24 horas quando conservadas a 2-8°C e até 8 horas quando conservadas a 22°C. Do ponto de vista microbiológico, contudo, o produto deve ser utilizado imediatamente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Não refrigerar ou congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Solução incolor embalada em frascos para injetáveis de vidro âmbar tipo I de 6, 20, 50 ou 100 ml com rolha de bromobutilo e cápsula de fecho de alumínio.

O medicamento é disponibilizado num frasco para injetáveis contendo 5 ml, 15 ml, 45 ml ou 60 ml de solução para perfusão.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Manuseamento:

A carboplatina só deve ser preparada e administrada por profissionais experientes na manipulação segura de agentes quimioterapêuticos.

Contaminação

No caso de contacto accidental de carboplatina com os olhos ou a pele, as áreas afetadas devem ser lavadas com grande quantidade de água ou solução salina. Para as picadas na pele transitórias pode utilizar-se um creme suave de proteção. Caso os olhos sejam afetados deverá consultar-se um médico.

Em caso de derrame, deve pedir-se apoio a outro pessoal especializado que, com os cuidados respetivos de proteção, limpe as áreas contaminadas com uma esponja própria para o efeito. Terminada a descontaminação, colocar todas as soluções e esponjas num saco de plástico, selá-lo e rotulá-lo com as palavras "DESPERDÍCIO CITOTÓXICO" e incinerar a 1000°C.

Todas as seringas, frascos e materiais que tenham estado em contacto com a carboplatina devem ser colocados num saco e incinerados como acima se indica.

7. Titular da autorização de introdução no mercado

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, nº8, 8A e 8B, Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8. Número(s) da autorização de introdução no mercado

Nº de registo: 5680574 - 5 ml de solução para perfusão, 10 mg/ml, um frasco para injetáveis de vidro ambar tipo I

Nº de registo: 5458534 - 15 ml de solução para perfusão, 10 mg/ml, um frasco para injetáveis de vidro ambar tipo I

Nº de registo: 5458542 - 45 ml de solução para perfusão, 10 mg/ml, um frasco para injetáveis de vidro ambar tipo I

Nº de registo: 5458559 - 60 ml de solução para perfusão, 10 mg/ml, um frasco para injetáveis de vidro ambar tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 07 de maio de 2012

Data da última renovação: 06 de março de 2018

10. Data da revisão do texto

06/2024