

Fauldcispla[®]

Libbs Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
1 mg/ml

Fauldcispla®
cisplatina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável com 10 mg de cisplatina. Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 10 mL.

Solução injetável com 50 mg de cisplatina. Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 50 mL.

Solução injetável com 100 mg de cisplatina. Embalagem contendo 1 frasco-ampola com 100 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Fauldcispla® contém 1 mg de cisplatina.

Veículos: cloreto de sódio, manitol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Tumores Metastáticos de Testículo

A cisplatina está indicada na poliquimioterapia estabelecida com outros agentes aprovados, em pacientes portadores de tumores metastáticos de testículo que já se submeteram ao tratamento cirúrgico e/ou radioterápico apropriados.

- Tumores Metastáticos de Ovário

A cisplatina está indicada em combinações terapêuticas estabelecidas com outros agentes quimioterapêuticos aprovados, em pacientes portadoras de tumores metastáticos de ovário, já submetidas a procedimentos cirúrgicos e/ou radioterapêutico apropriados. A cisplatina como agente isolado é indicada como terapia secundária em pacientes portadores de tumores ovarianos metastáticos refratários à quimioterapia padrão, que não tenham sido previamente tratados com cisplatina.

- Câncer Avançado de Bexiga

A cisplatina está indicada como agente único em pacientes portadores de câncer de células de transição da bexiga não mais sensível a tratamentos locais, tais como cirurgia e/ou radioterapia.

- Carcinomas Espino-celulares de Cabeça e Pescoço

A cisplatina está indicada em combinação quimioterapêutica com outros agentes aprovados, em pacientes portadores de carcinomas espino-celulares de cabeça e pescoço, como um adjunto aos procedimentos cirúrgico e/ou radioterapêutico apropriados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tumores metastáticos do testículo: Popadiuk et al. (2006) analisaram um estudo multicêntrico realizado desde 1998 envolvendo 31 meninos de um mês a 18 anos de idade (média de 14 anos) com tumores testiculares malignos. Quatro desses pacientes foram excluídos da análise, uma vez que três já haviam sido tratados e um morreu no segundo dia de hospitalização. Vinte e sete meninos foram submetidos à cirurgia (orquiectomia), nas quais 26 foram primárias (81% completas) e três secundárias (100% completas). Do total dos pacientes 33% não receberam quimioterapia após a cirurgia, em 41% foi administrado o protocolo de tratamento vimblastina, bleomicina e cisplatina e em 26% o protocolo de tratamento etoposídeo, ifosfamida e cisplatina. Dois pacientes também receberam o protocolo adriamicina, bleomicina e carboplatina. Dentre as 26 crianças com tumores de células germinativas, 25 (96%) permaneceram vivas e 23 (88%) apresentaram primeira remissão após o término do tratamento. Uma criança faleceu devido à metástase do sistema nervoso central. Duas crianças tiveram reincidência local tratadas com quimioterapia ou cirurgia com bons resultados. A média de acompanhamento foi de 45 meses. A eficácia e toxicidade de terapia utilizando etoposídeo e cisplatina em pacientes com tumores metastáticos de células germinativas foram investigadas por Shintaku et al. (2002). O estudo envolveu 18 pacientes com tumores metastáticos de células germinativas (seis seminomas e 12 não seminomas, estágio II 8, estágio IIIA 2, estágio IIIB 6, estágio IIIC 2) tratados com três a cinco ciclos de indução com regime etoposídeo e cisplatina. Foram administrados 100 mg/m² de etoposídeo e 20 mg/m² de cisplatina nos dias 1 a 5 e repetido a partir do dia 21. Depois da obtenção de níveis normais dos marcadores tumorais, foram realizados um ou dois ciclos adicionais de etoposídeo e cisplatina. Ao final do tratamento, quatro dos 18 pacientes (22%) alcançaram remissão completa e 14 pacientes (78%), remissão parcial. Destes últimos, sete foram tratados com excisão dos tumores residuais e alcançaram remissão completa; outros quatro pacientes que alcançaram remissão parcial seguiram sem excisão cirúrgica e não demonstraram evidências de progressão da doença; e outros três pacientes que receberam quimioterapia de resgate, com ou sem cirurgia adjuvante, resultaram em remissão completa de dois pacientes e remissão parcial de um

paciente. Ao final do estudo, 13 pacientes (72%) que alcançaram remissão completa permaneceram vivos e livres da doença, e cinco pacientes (28%) apresentaram remissão parcial e permaneceram vivos com marcadores tumorais negativos sem evidência de recidiva. Loehrer et al. (1998) estudaram a efetividade da combinação de vimblastina, ifosfamida e cisplatina em tratamento de segunda linha de pacientes com tumores de células germinativas. Foram avaliados 135 pacientes com doença progressiva após terapia baseada na combinação cisplatina e etoposídeo. Dos pacientes avaliados 67 (49,6%) apresentaram-se livres da doença após o tratamento. Foi concluído que esse esquema é capaz de produzir respostas duráveis nesses pacientes. González et al. (1995) analisaram um estudo clínico para avaliar a eficácia de fármacos quimioterápicos para as neoplasias de células germinativas. O protocolo utilizou cisplatina, bleomicina, vincristina e etoposídeo em doses semanais por seis ciclos. Foi estabelecida uma eficácia de 71% após quimioterapia, com 86% de respostas completas, 14% de respostas parciais e uma média de recaídas de 28%. Foi observada uma tolerância adequada com toxicidade mínima, estatisticamente significativa, apenas para leucócitos e eritrócitos, pois esse protocolo demonstrou ser menos tóxico e mais seguro que outros esquemas, requerendo menor hospitalização (média de dois dias por ciclo), com redução de custos. Em uma análise retrospectiva de 229 pacientes com tumores disseminados de células germinativas recebendo o regime de cisplatina, vimblastina e bleomicina com ou sem doxorubicina, Roth et al. (1988) observaram resposta completa em 175 pacientes (76,4%) que utilizaram apenas quimioterapia ou que foram submetidos à cirurgia adjuvante. Em uma média de 102,3 meses de acompanhamento (73 a 144 meses), 147 pacientes (64,2%) permaneceram vivos, e 146 ficaram livres da doença. A probabilidade estimada de sobrevida em 12 anos foi de 65% e a probabilidade estimada de sobrevida livre de recidiva, para os pacientes que obtiveram respostas completas, foi de 83,5%. Williams et al. (1987) observaram em um estudo com 244 homens com tumor disseminado de células germinativas avançado que o regime cisplatina, etoposídeo e bleomicina foi mais eficaz que o regime cisplatina, vimblastina e bleomicina, além de apresentar menos toxicidade neuromuscular. O esquema utilizado consistiu de cisplatina 20 mg/m² por cinco dias, bleomicina 30 unidades nos dias 2, 9 e 16 e vimblastina 0,15 mg/kg nos dias 1 e 2 ou etoposídeo 100 mg/m² nos dias 1 a 5. Todos os pacientes receberam quatro ciclos em intervalos de três semanas.

Verificou-se que 74% dos pacientes que receberam o regime cisplatina, vimblastina e bleomicina e 83% que receberam o regime cisplatina, etoposídeo e bleomicina permaneceram livres da doença, com ou sem cirurgia subsequente. Protocolos com doses reduzidas de vimblastina (0,2 a 0,4 mg/kg/dose) associada à cisplatina com bleomicina promoveram bons índices de respostas (remissões completas de 71% a 97%) e com baixa toxicidade, segundo observações de Pizzocaro et al. (1986) e Stoter et al. (1986). Pizzocaro et al. (1985) verificaram em um estudo clínico utilizando o esquema cisplatina, etoposídeo e bleomicina, com ou sem cirurgia, remissão completa em 37 dos 40 pacientes (92,5%) com tumores testiculares de células germinativas. Os pacientes receberam cisplatina 20 mg/m² nos dias 1 a 5, etoposídeo 100 mg/m² nos dias 1 a 5 e bleomicina 18 mg/m² nos dias 2, 9 e 16, sendo que os ciclos foram repetidos em intervalos de quatro semanas e nenhum dos pacientes recebeu quimioterapia ou radioterapia anteriormente. O regime cisplatina, etoposídeo e bleomicina produziu remissão completa em 25 dos 40 pacientes (62,5%). A cirurgia produziu resposta completa em outros 12 pacientes (30%), atingindo um índice de resposta completa global de 92,5%.

Tumores metastáticos do ovário: Brandão et al. (1991) avaliaram 25 casos de pacientes com tumor germinativo de ovário tratados com quimioterapia à base de cisplatina. Para avaliação da sobrevida, os casos foram separados em grupos de sete pacientes com estágio I, sendo que cinco delas estavam livres de doença e em observação de 16 a 86 meses; grupo de cinco pacientes com disgerminoma avançado, estando três em remissão completa, dez a 54 meses após o tratamento; grupo de 13 pacientes com tumor que não o disgerminoma e com doença residual após a primeira cirurgia. De 26 a 91 meses após o término da quimioterapia, sete pacientes obtiveram respostas objetivas e quatro permaneceram vivas e bem. De nove casos com doença muito avançada, duas permaneceram vivas e bem. Os resultados sugerem que pacientes com estágio clínico I, com doenças residuais após a primeira cirurgia menores que 5 cm e com histologia de disgerminoma obtiveram melhora de prognóstico. Em um estudo fase II realizado entre 1981 e 1986, Gershenson et al. (1987) analisaram oito pacientes com tumores do estroma ovariano metastáticos para determinar a eficácia do regime quimioterápico combinando cisplatina, doxorubicina e ciclofosfamida. As pacientes receberam cisplatina 40-50 mg/m² intravenosa (IV), doxorubicina 40-50 mg/m² IV e ciclofosfamida 400-500 mg/m² IV, todos no dia 1 a cada 28 dias, com média de seis ciclos (faixa de quatro a 14). A idade média era de 43 anos (faixa de 24 a 65 anos). Três pacientes (38%) obtiveram resposta completa e duas pacientes (25%) resposta parcial, sendo o índice de resposta global de 63%. A toxicidade foi mínima. Quatro pacientes permaneceram livres da doença em um período de avaliação de 13 a 48 meses, uma paciente permaneceu viva com a doença aos seis meses, e três pacientes tiveram óbito devido ao tumor em quatro, 17 e 36 meses, a partir do início da quimioterapia.

Carcinoma avançado da bexiga: Merrin (1978), em um estudo piloto com 19 pacientes com câncer de bexiga, analisou a eficácia da cisplatina como agente único para o tratamento de carcinoma de células transicionais. Dos pacientes envolvidos, 14 tinham lesões estágio D, três em estágio C e dois pacientes tinham tumores em estágio B. Os pacientes receberam cisplatina 1 mg/kg misturado com 2.000 cc de dextrose a 5% em um terço de solução salina normal; 37,5 mg de manitol e 40 mEq de cloreto de potássio em uma infusão lenta durante seis a oito horas por semana nas primeiras seis semanas e depois a cada três semanas. Nos pacientes com a doença em estágio D foram observadas uma remissão clínica completa, sete remissões clínicas parciais, uma resposta objetiva mínima e uma resposta subjetiva, sendo que quatro pacientes não responderam ao tratamento. Não foram observadas respostas nos três pacientes em

estágio C. Nos pacientes em estágio B foi observada uma remissão parcial e uma resposta objetiva mínima. Dos 19 pacientes envolvidos no estudo foi observado um total de nove pacientes (47%) com respostas objetivas (remissão completa e remissão parcial). A duração das respostas variou de dois a dez meses (média de 4,8 meses). Foi concluído que a cisplatina tem um alto grau de eficácia contra o carcinoma de células ransicionais da bexiga.

Carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço: um estudo utilizando a combinação de vários fármacos para o tratamento de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço metastático ou em recidiva foi analisado por Chang et al. (2008). Foram envolvidos 28 pacientes, que receberam: cisplatina 40 mg/m²/d em infusão contínua durante 24 horas no dia 1; alta dose de fluoruracila 2000 mg/m²/d e ácido folínico 100 mg/m²/d em infusão contínua durante 48 horas nos dias 1 e 2; metotrexato 40 mg/m²/d em infusão em *bolus* quatro horas antes da fluoruracila e do ácido folínico no dia 1. O tratamento foi repetido a cada duas semanas em um ciclo. O índice de resposta global foi de 25%, sendo que 14% dos pacientes apresentaram doença estável. Análise do subgrupo demonstrou significativa melhora da sobrevida global (12,0 meses *versus* 5,3 meses, $p < 0,001$). Kim et al. (2005) avaliaram a eficácia e segurança do uso simultâneo de radioterapia com capecitabina e cisplatina em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado. No total, 37 pacientes em estágios III ou IV foram envolvidos no estudo. A quimioterapia consistiu de dois ciclos de cisplatina intravenosa de 80 mg/m² no dia 1 e capecitabina oral de 825 mg/m² duas vezes ao dia, do dia 1 ao 14 em intervalos de três semanas. A radioterapia (1,8 a 2,0 Gy 1 fração/d para uma dose total de 70 a 70,2 Gy) foi aplicada no sítio tumoral e no pescoço. Após a quimioradioterapia, foram confirmadas 29 respostas completas (78,4%) e seis respostas parciais (16,2%). Em uma duração média de acompanhamento de 19,8 meses, os índices estimados de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão em dois anos foram de 76,8% e 57,9%, respectivamente. Shin et al. (1998) observaram em estudo clínico com 53 pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, recorrente ou metastático um índice de resposta global de 58%, sendo 17% de resposta completa e 40% parcial, mediante esquema terapêutico combinado de paclitaxel, ifosfamida e cisplatina. O regime foi administrado com paclitaxel 175 mg/m² e cisplatina 60 mg/m² no dia 1, e ifosfamida 1000 mg/m² nos dias 1 a 3; este ciclo foi repetido a cada três ou quatro semanas. As respostas completas duraram em média 4,9 meses. Entre os pacientes que apresentaram metástase à distância, com ou sem recidiva loco-regional, o índice de resposta foi significativamente superior em comparação aos pacientes só com recidiva loco-regional ($p = 0,003$). A média de sobrevida foi de oito meses, com 42,1% dos pacientes vivos em um ano e 17,9% vivos em dois anos. Gebbia et al. (1997) analisaram estudo fase II envolvendo 60 pacientes, a maioria (78%) com doença estágio IV, com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado irresssecáveis, não tratados previamente. Os pacientes receberam cisplatina 80 mg/m² no dia 1, fluoruracila 600 mg/m² nos dias 2 a 5, e vinorelbina 25 mg/m² nos dias 2 e 8. Cada paciente recebeu uma média de 3,86 ciclos. O índice de resposta global foi de 88%, com uma taxa de resposta completa 23% e 65% de resposta parcial. A doença foi estabilizada em 10% dos pacientes e a taxa de progressão foi de 2%. Os pacientes com doença N0-1 obtiveram respostas completas com mais frequência em relação aos pacientes com doença N2-3 ($p = 0,037$). Após tratamento loco-regional (radioterapia e/ou cirurgia), 58% dos pacientes estavam clinicamente livres da doença. A média de sobrevida livre da doença foi de 16 meses e a sobrevida global de 23 meses.

Em um estudo clínico, Gasparini et al. (1991) verificaram que o índice de resposta global de 100% foi alcançado em 35 pacientes (resposta completa de 75%) com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado ou inoperável. O esquema utilizado foi cisplatina 80 mg/m² seguida de radioterapia 60 a 70 Gy. As reações adversas mais comuns foram toxicidade gastrointestinal e hematológica. Segundo Dreyfuss et al. (1990), a administração de terapia combinada com ácido folínico, fluoruracila e cisplatina no tratamento dos estágios III e IV de carcinoma escamoso avançado de cabeça e pescoço produziu um índice de resposta clínica de 80%, com 23 dos 35 pacientes (66%) apresentando resposta completa. O esquema posológico usado foi cisplatina 25 mg/m² nos dias 1 a 5; fluoruracila 800 mg/m² nos dias 2 a 6; e ácido folínico 500 mg/m² nos dias 1 a 6. O ciclo foi repetido a cada 28 dias e, dependendo da resposta, os pacientes receberam dois ou três ciclos de tratamento. Vokes et al. (1990) estudaram 31 pacientes com câncer de cabeça e pescoço avançado (estágio III e IV) que não haviam recebido tratamento prévio. O uso concomitante de cisplatina (100 mg/m² no dia 1), fluoruracila (cinco dias de infusão contínua a 1000 mg/m²/d) e alta dose de ácido folínico oral (100 mg a cada quatro horas durante o período de infusão) resultou em 29% de índice de resposta completa, sendo o índice de resposta global de 84%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Fauldcispla[®] contém cisplatina, um complexo de metal pesado que contém um átomo central de platina, ligado a dois átomos de cloro e duas moléculas de amônia na posição *cis*, cujo peso molecular é 300,06.

Farmacodinâmica

A cisplatina é um medicamento antineoplásico com propriedades bioquímicas similares as dos agentes alquilantes bifuncionais. A cisplatina inibe a síntese do DNA pela produção de ligações cruzadas interfitas e intrafitas no DNA. As sínteses de proteínas e RNA também são inibidas, porém em menor extensão. Aparentemente não é específico do ciclo celular.

Farmacocinética

Após injeção em *bolus* ou infusão intravenosa de duas a sete horas, com doses variando de 50 a 100 mg/m², a meia-vida plasmática da cisplatina é de aproximadamente 30 minutos. A razão entre a cisplatina e a platina total livre no plasma

varia de 0,5 a 1,1 após uma dose de 100 mg/m². A cisplatina não se liga de forma reversível às proteínas plasmáticas. Todavia, a platina presente na composição da cisplatina mantém-se ligada às proteínas plasmáticas. Estes complexos são lentamente eliminados, com uma meia-vida de cinco dias ou mais. Com doses de 20 a 120 mg/m² de cisplatina, as concentrações de platina são mais altas no fígado, próstata, rins; um pouco mais baixas na bexiga, músculos, testículos, pâncreas e baço; e mais baixas nos intestinos, adrenais, coração, pulmões, cérebro e cerebelo. A platina permanece nos tecidos por até 180 dias após a última administração. Com exceção de tumores intracerebrais, as concentrações de platina nos tumores são geralmente mais baixas que as concentrações no órgão onde o tumor está localizado. Diferentes sítios metastáticos no mesmo paciente podem ter diferentes concentrações de platina. Metástases hepáticas apresentam a mais alta concentração de platina, mas esta concentração é similar à concentração de platina no fígado normal. Após uma variação de doses administradas por injeção em *bolus* ou infusão até 24 horas aproximadamente, 10 a 40% da platina é eliminada pela urina em 24 horas. Recuperações urinárias médias de platina de forma semelhante são encontradas após administração diária por cinco dias consecutivos. A cisplatina inalterada constitui-se na maior parte da platina eliminada pela urina, após uma hora da administração. O *clearance* renal da cisplatina excede o *clearance* da creatinina. O *clearance* renal da platina livre também excede o *clearance* da creatinina, não sendo linear e dependente da dose, da taxa de fluxo urinário e da variação individual da secreção tubular de absorção. Não existe relação entre o *clearance* renal da platina livre ou da cisplatina e o *clearance* da creatinina. Existe um potencial para o acúmulo da platina livre no plasma quando a cisplatina é administrada diariamente, mas isto não ocorre quando a administração é intermitente. Embora pequenas quantidades de platina estejam presentes na bile e no intestino delgado após a administração da cisplatina, a eliminação fecal da platina parece ser insignificante.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fauldcispla[®] é contraindicado para pacientes com histórico de reações alérgicas à cisplatina ou a outros compostos contendo platina, ou a qualquer outro componente da formulação; bem como em pacientes com insuficiência renal preexistente, em pacientes com mielodpressão e em pacientes com deficiência auditiva.

Este medicamento não deve ser administrado durante a gravidez ou lactação.

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.

Este medicamento é contraindicado para lactantes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hidratação intravenosa

Hidratação pré-tratamento: os pacientes devem ser adequadamente hidratados antes e 24 horas após a administração de cisplatina para assegurar fluxo urinário adequado e minimizar a nefrotoxicidade. A hidratação pode ser obtida com 2 litros de solução fisiológica a 0,9% ou solução glico-fisiológica (glicose a 5% em 1/2 a 1/3 de solução fisiológica) durante um período de duas a quatro horas.

Preparação da infusão de cisplatina: a solução injetável de cisplatina deve ser adicionada a 1-2 litros de solução fisiológica a 0,9% ou solução de cloreto de sódio 0,45% e dextrose 5%, e infundida pelo período adequado.

Tratamento: após a pré-hidratação, administrar a infusão de cisplatina durante 1 ou 2 horas. Sugere-se que um tempo mais longo de infusão, de seis a oito horas possa diminuir a toxicidade renal e gastrointestinal.

Hidratação pós-tratamento: hidratação adequada e fluxo urinário adequado devem ser mantidos durante 24 horas após a infusão de cisplatina. Recomenda-se que a hidratação continue após o tratamento com a administração de 2 litros de solução fisiológica a 0,9% para infusão IV ou solução glico-fisiológica por um período de 6 a 12 horas.

Risco de uso por via de administração não recomendada: este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada. Não há estudos dos efeitos se administrado pelas vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser feita apenas por via intravenosa.

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: o potencial carcinogênico da cisplatina foi observado em animais de laboratório. O desenvolvimento de leucemia aguda ligada ao uso da cisplatina raramente foi relatado no homem. Nestes relatos, a cisplatina foi em geral, administrada em associação a outros agentes leucemogênicos.

Gravidez: a cisplatina pode causar dano fetal quando administrado na gravidez. A cisplatina é mutagênica em bactérias e produz aberrações cromossômicas nas células animais em cultura de tecidos. Em camundongos, a cisplatina mostrou ser teratogênica e embriotóxica. Pacientes devem ser aconselhadas a evitarem a gravidez. Se esta droga for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar durante o tratamento, a mesma deve ser informada do risco potencial para o feto.

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: existem relatos de que a cisplatina é excretada no leite; pacientes recebendo cisplatina não devem amamentar.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso pediátrico: poderá ocorrer toxicidade no aparelho auditivo, que pode ser mais pronunciada em crianças, sendo manifestada por zumbido e/ou perda da audição de altas frequências e ocasionalmente surdez.

Uso geriátrico: não existem estudos bem controlados em pacientes idosos. Devem ser monitoradas as funções hepáticas e renais. Há risco aumentado de mielossupressão, nefrotoxicidade e neurotoxicidade.

Pacientes com insuficiência hepática: a dose usual para adultos deve ser usada com cautela.

Pacientes com insuficiência renal: após administração, a cisplatina encontra-se altamente concentrada nos rins. Esta concentração geralmente é relacionada à dose, e pode levar à nefrotoxicidade cumulativa. Além disso, a cisplatina é eliminada principalmente pela urina. Por isso, a meia-vida de eliminação plasmática da cisplatina é prolongada em pacientes com insuficiência renal. A verificação dos níveis de ureia nitrogenada do soro (UNS), creatinina sérica e *clearance* de creatinina, níveis de magnésio, sódio, potássio e cálcio deve ser realizada antes do início do tratamento com cisplatina e após as administrações seguintes, devido à toxicidade cumulativa. Recomendam-se administrações a cada três ou quatro semanas. Deve-se tomar cuidado em pacientes com insuficiência renal preexistente. A cisplatina é contra indicada em pacientes com valores de creatinina sérica superiores a 0,2 mmol/L. Não é aconselhável repetir o tratamento até que a creatinina sérica atinja valores de 0,14 mmol/L e/ou uremia de 9 mmol/L. Para minimizar a nefrotoxicidade, recomenda-se tratamento de hidratação intravenosa (ver item “Reações Adversas”).

Outros: o hemograma deve ser realizado semanalmente. A função hepática deve ser monitorada periodicamente. Exames neurológicos também devem ser realizados regularmente. Os níveis dos eletrólitos séricos devem ser monitorados antes, durante e após o tratamento com cisplatina. Nos pacientes sob tratamento com cisplatina, existe um maior risco de ocorrência de hemorragias, ferimentos e infecções. Recomenda-se extrema cautela caso seja necessário realizar procedimentos invasivos. Pacientes recentemente expostos à catapora e herpes zoster devem ser cuidadosamente observados. Tratamentos dentários devem ser evitados durante a terapia com cisplatina.

Este tipo de medicamento pode fazer com que você tenha sangramentos ou infecções com maior frequência. É recomendado que você evite o contato com pessoas doentes; lave as mãos frequentemente; afaste-se de situações perigosas em que você pode se machucar, como jogos desportivos e utilização de objetos cortantes; você deve escovar os dentes e usar fio dental suavemente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos nefrotóxicos e ototóxicos da cisplatina podem ser potencializados por medicamentos nefro ou ototóxicos (aminoglicosídeos, diuréticos de alça). O efeito dos anticonvulsivantes pode ser diminuído se usados durante o tratamento com cisplatina. Álcool e aspirina devem ser evitados durante o tratamento com cisplatina, devido ao aumento do risco de hemorragias gastrintestinais. Vacinas de vírus vivos não devem ser utilizadas durante o tratamento com cisplatina.

A estabilidade da cisplatina é adversamente afetada na presença de bissulfito, metabissulfito, bicarbonato de sódio e fluoruracila.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura abaixo de 25°C, protegido da luz. Atenção: medicamento fotossensível, deve ser mantido no cartucho.

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.

Fauldcispla[®] apresenta-se na forma de solução límpida incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.

Fauldcispla[®] não contém qualquer agente antimicrobiano, por isso, para evitar a possibilidade de contaminação microbiana, a infusão deve ser iniciada logo após a sua preparação. A infusão não deve ser utilizada após 24 horas de sua preparação e todos os resíduos devem ser descartados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto:

Fauldcispla[®] deve ser usada apenas por via intravenosa e deve ser administrada por infusão IV como recomendado abaixo.

Fauldcispla[®] após diluição em solução fisiológica 0,9% para infusão IV é quimicamente estável por 24 horas, quando mantido em temperatura ambiente e protegido da luz.

Nota: agulhas ou equipos que contenham partes de alumínio e que possam entrar em contato com a cisplatina, não devem ser usadas para sua preparação ou administração. O alumínio reage com a cisplatina, levando à formação de um precipitado e à perda de potência.

Todos os procedimentos para manuseio, dispensação e descarte adequado de fármacos e medicamentos antineoplásicos devem ser considerados:

Todo o procedimento de manuseio e dispensação devem ser realizados por pessoal altamente treinado.

Qualquer manipulação deve ser realizada em capela de fluxo laminar, mediante material de proteção adequado como luvas, máscaras e vestimenta apropriada.

Evitar contato acidental da preparação citotóxica com os olhos, pele ou mucosa. No caso de contato acidental lavar as áreas imediatamente com grande quantidade de água ou solução salina isotônica. Se os olhos forem afetados, um médico deverá ser consultado.

Qualquer preparação citotóxica não deve ser manipulada por funcionárias que possam estar grávidas.

Todos os dispositivos utilizados na reconstituição (seringas, agulhas, etc.) devem ser adequados e cuidadosamente descartados.

Em caso de derramamento acidental, o acesso ao local deve ser restrito. O líquido derramado deve ser absorvido mediante toalhas absorventes próprias e a área contaminada, limpa com solução de hipoclorito de sódio 1%. O local deve ser lavado com bastante água. O material utilizado deve ser descartado em contêineres e/ou sacos plásticos duplos, próprios para o descarte. O rótulo deve conter os seguintes dizeres: LIXO TÓXICO PARA INCINERAÇÃO. A incineração deve ser a 1100°C, no mínimo por 1 segundo.

Os seguintes princípios importantes devem ser levados em consideração por ocasião da administração da cisplatina:

1. A cisplatina deve ser administrada em solução intravenosa contendo pelo menos 0,3% de NaCl. Essa quantidade de íons cloreto é essencial para a manutenção da estabilidade da cisplatina na solução intravenosa. A droga deve ser diluída em solução fisiológica a 0,9% ou em 1/2 ou 1/3 de solução fisiológica com solução glicosada a 5%.

2. Uma diurese de 100 mL/hora ou mais tenderá a minimizar a nefrotoxicidade da cisplatina. Isso pode ser obtido através de hidratação prévia com 2 litros de uma solução intravenosa apropriada e de hidratação similar, após a administração da cisplatina (recomenda-se 2.500 mL/m²/24 horas). Se uma hidratação vigorosa for insuficiente para manter uma diurese adequada, um diurético osmótico pode ser administrado (por exemplo, manitol).

3. A cisplatina pode ser administrada por infusão de 1 mg/minuto, com pré e pós- hidratação como recomendado acima. Como alternativa, a cisplatina pode ser administrada em um período de 6 a 8 horas com fluido suficiente para manter uma diurese adequada, durante e após a administração.

4. A administração da cisplatina tem sido associada a desequilíbrios eletrolíticos, incluindo hipomagnesemia sintomática. Portanto, recomenda-se a monitorização dos eletrólitos séricos antes, durante e após cada ciclo de cisplatina.

Não administrar novo ciclo de cisplatina até que a creatinina sérica seja inferior a 1,5 mg/100 mL e/ou a ureia esteja abaixo de 25 mg/100 mL e os elementos circulantes do sangue estejam em níveis aceitáveis (plaquetas maior ou igual a 100.000/mm³ e leucócitos maior ou igual a 4.000/mm³). Doses subsequentes de cisplatina não devem ser administradas até que uma análise audiométrica indique que a acuidade auditiva esteja dentro dos limites normais.

Assim como outros compostos potencialmente tóxicos, deve-se tomar cuidado na manipulação da solução de cisplatina. Podem ocorrer reações cutâneas associadas à exposição acidental à cisplatina. Recomenda-se o uso de luvas.

Se a solução de cisplatina entrar em contato com a pele ou mucosa, lavar bem a região imediatamente com água e sabão.

Devem ser considerados os procedimentos quanto à manipulação e descarte das drogas anticâncer. Já foram publicados vários guias sobre este assunto (1 a 7); porém, não há um acordo geral de que todos os procedimentos recomendados nestes guias sejam necessários ou apropriados.

Posologia

Fauldcispla® deve ser administrado exclusivamente por infusão intravenosa.

Como agente terapêutico único, a dose usual em adultos e em crianças é de 50-100 mg/m² de superfície corporal em infusão intravenosa única, a cada 3 ou 4 semanas, por 6 ou 8 horas; ou infusão lenta de 15-20 mg/m² de superfície corporal por 5 dias, a cada 3 ou 4 semanas; de acordo com o tipo de tumor e o estado do paciente (incluindo a função renal e a extensão de radioterapia e/ou quimioterapias prévias).

Tumores Metastáticos de Testículo: a dose usual de cisplatina para o tratamento de câncer de testículo em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados é de 20 mg/m² por via IV, diariamente por 5 dias, cada 3 semanas por um mínimo de 4 ciclos.

Tumores Metastáticos de Ovário: a dose usual de cisplatina para o tratamento de tumores metastáticos de ovário em combinação com outros agentes quimioterápicos aprovados é de 75-100 mg/m² por via IV, uma vez cada 3 a 4 semanas, por um mínimo de 4 ciclos.

Como agente único, a cisplatina deve ser administrada na dose de 100 mg/m² por via IV, uma vez a cada 4 semanas.

Câncer Avançado de Bexiga: a cisplatina deve ser administrada como agente único na dose de 50 a 70 mg/m² por via IV, uma vez a cada 3 a 4 semanas dependendo da extensão dos tratamentos radioterápicos e/ou quimioterápicos anteriores. Em pacientes com tratamentos prévios muito agressivos, recomenda-se uma dose inicial de 50 mg/m², repetida a cada 4 semanas.

Carcinoma espinho-celular de cabeça e pescoço: a dose usual de cisplatina para o tratamento de carcinoma espinho-celulares de cabeça e pescoço em associação com outros agentes quimioterápicos aprovados é de 60-100 mg/m² por via IV, uma vez ao dia a cada 3 semanas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nefrotoxicidade: a nefrotoxicidade é a reação tóxica mais limitante no uso da cisplatina. A nefrotoxicidade é cumulativa e dependente da dose utilizada. A toxicidade renal torna-se mais grave e prolongada após tratamentos repetidos com a cisplatina. Recomendam-se administrações somente a cada três ou quatro semanas. Para minimizar a nefrotoxicidade, recomendam-se tratamentos de hidratação intravenosa, diurese por manitol e infusões de cisplatina com duração de seis a oito horas (ver item “Hidratação intravenosa”). A alteração mais frequentemente relatada foi a queda na taxa de filtração glomerular, refletida por um aumento da creatinina sérica. A função renal deve voltar ao limite aceitável (creatinina sérica menor que 0,14 mmol/L e/ou ureia sanguínea menor que 9 mmol/L) antes da administração de uma outra dose de cisplatina. A função renal e os níveis de eletrólitos séricos (magnésio, sódio, potássio e cálcio), devem ser avaliados antes e após a instituição de cada tratamento.

Ototoxicidade: sua ocorrência é significativa e a severidade aumenta em crianças, em idosos, e com a repetição das doses. Zumbido no ouvido e diminuição da acuidade auditiva em uma conversação normal são os sintomas de ototoxicidade frequentemente observados. As anomalias auditivas constatadas por exames audiométricos aumentam de frequência e gravidade com a repetição das doses, ocorrendo especialmente nas frequências compreendidas entre 4.000 e 8.000 Hz. A perda auditiva pode ser uni ou bilateral, reversível ou não. Recomendam-se testes audiométricos, se possível, antes do início da terapia, e a intervalos regulares, principalmente no caso de aparecimento de sintomas clínicos de zumbido nos ouvidos e insuficiência auditiva. Também foi relatada a ocorrência de toxicidade vestibular.

Anafilaxia: reações possivelmente secundárias à terapia com cisplatina foram ocasionalmente relatadas em pacientes previamente expostos à cisplatina. Pacientes que apresentam um risco potencial são aqueles com histórico prévio ou familiar de atopia. Edema facial, broncoconstrição, taquicardia, hipotensão e rash cutâneo do tipo urticariforme e maculopapular não específico podem ocorrer poucos minutos após a administração. Pacientes em tratamento com cisplatina devem ser observados cuidadosamente quanto às possíveis reações do tipo anafiláticas; onde equipamentos e terapia de suporte devem estar disponíveis na ocorrência dessas reações. Estas reações têm ocorrido dentro de minutos após o início da administração em pacientes com exposição prévia à cisplatina e foram aliviadas pela administração de epinefrina, corticosteroides e anti-histamínicos.

Mielossupressão: pode ocorrer em pacientes tratados com cisplatina. Leucopenia e plaquetopenia são mais pronunciadas com a administração de doses maiores que 50 mg/m² de superfície corporal. O nadir de plaquetas e leucócitos geralmente ocorre após cerca de duas semanas, e o retorno dos níveis aos valores pré-tratamento ocorre dentro de quatro semanas na maioria dos pacientes. A anemia ocorre aproximadamente com a mesma frequência, porém, geralmente é constatada mais tardiamente do que a leucopenia e a plaquetopenia. A terapia com cisplatina não deve ser instituída até que o nível de plaquetas esteja maior que 100.000/mm³ e o de leucócitos maior que 4.000/mm³. Uma incidência maior de anemia severa requerendo transfusão de sangue foi observada em pacientes sob tratamento quimioterápico combinado, incluindo a cisplatina. Raramente o fármaco pode causar anemia hemolítica.

A contagem regular de plaquetas e de leucócitos deve ser realizada a intervalos regulares durante a terapia com cisplatina.

Distúrbios eletrolíticos séricos: hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalemia e hipofosfatemia foram observadas nos pacientes tratados com cisplatina e estão, provavelmente, relacionadas a danos nos túbulos renais. Os sintomas podem ser manifestados por irritação muscular ou câibras, tremor, espasmo clônico, espasmos de mãos e pés. Também pode ocorrer tetania, que parece não ser dose-relacionada. A perda de magnésio parece estar associada aos danos no túbulo renal, o que impede a reabsorção desse cátion. É necessário monitorar esses eletrólitos, bem como fazer sua reposição quando apropriado. Foi também observada ocorrência da síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Hiperuricemia: pode ocorrer hiperuricemia, principalmente resultante da nefrotoxicidade induzida pela dosagem de cisplatina. A hiperuricemia é mais acentuada com doses superiores a 50 mg/m², ocorrendo as concentrações máximas de três a cinco dias após a administração de cisplatina. O alopurinol pode ser usado para reduzir os níveis séricos do ácido úrico.

Neurotoxicidade: a administração de cisplatina pode ocasionar neuropatia periférica, hipotensão postural e tremores, principalmente após tratamento prolongado, mas também pode ocorrer após uma única dose. O aparecimento de sintomas clinicamente significativos deve, geralmente, contraindicar o uso posterior de cisplatina. Foram relatadas neuropatias graves em pacientes que adotaram terapia com doses e frequências maiores que as recomendadas de cisplatina. Estas neuropatias podem ser irreversíveis e são observadas como parestesias localizadas nas extremidades dos membros inferiores e superiores, arreflexia, perda de propriocepção e sensação vibratória. Também foi relatada perda da função motora. Outros efeitos neurológicos relatados com o uso de cisplatina foram herniação cerebral, encefalopatia e convulsão.

Toxicidade ocular: foram relatados casos de neurite óptica, edema papilar e cegueira cerebral, geralmente reversíveis com a suspensão do tratamento. Visão turva e alteração na percepção das cores foram relatadas com doses maiores ou mais frequentes que as recomendadas.

Náuseas e vômitos: a cisplatina provoca náuseas e vômitos, em quase todos os pacientes, começando geralmente uma a quatro horas após o tratamento, podendo persistir por mais de uma semana.

Hepatotoxicidade: podem ocorrer elevações transitórias das enzimas hepáticas e da bilirrubina.

Efeitos metabólicos: foram relatados casos de pirexia e diabetes mellitus.

Efeitos hematológicos: a cisplatina pode produzir distúrbios tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda, embolismo pulmonar, oclusões arteriais e acidente vascular cerebral.

Outras reações: pode ocorrer diarreia, anorexia, soluços, erupção cutânea, alopecia, amilase sérica elevada, astenia e mal-estar. Foram observados casos raros de alterações cardíacas, toxicidade vascular incluindo infarto do miocárdio, arterite cerebral, microangiopatia trombótica e síndrome hemolítica urêmica. Vários mecanismos foram propostos para estas complicações vasculares. Também foi relatada a ocorrência do fenômeno de Raynaud em pacientes sob terapia combinada com bleomicina, vimblastina, com ou sem a cisplatina.

Extravasamento: pode ocorrer toxicidade no tecido mole após extravasamento da cisplatina. Infiltrações da solução de cisplatina podem resultar em celulite tissular, fibrose e necrose.

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

10. SUPERDOSE

Deve-se usar de cautela para prevenir superdose inadvertida com a cisplatina.

Uma superdose aguda com este fármaco pode resultar em dano renal, hepático, surdez, toxicidade ocular (incluindo deslocamento de retina), mielossupressão significativa, náuseas e vômitos intratáveis e/ou neurite. Além disso, pode ocorrer morte após superdose.

Nenhum antídoto comprovado foi estabelecido para a superdose com cisplatina. A hemodiálise, mesmo quando iniciada quatro horas após a superdose, parece ter efeito mínimo na remoção da platina do organismo devido ao rápido e alto grau de ligação proteica da cisplatina. Na ocorrência de superdose ou reações tóxicas com a administração de cisplatina, medidas de suporte e de controle dos sintomas devem ser iniciadas imediatamente. O paciente deve ser monitorado durante três ou quatro semanas, para evitar a toxicidade tardia.

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

Venda sob prescrição médica. Uso restrito a hospitais.

MS nº: 1.0033.0140

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

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

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

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br



0800-0135044

libbs@libbs.com.br

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/11/2014		10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2014		10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2014	Adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Solução injetável 1 mg/mL