Fauldcispla®

Libbs Farmacêutica Ltda.

Solução injetável
1 mg/ml

Fauldcispla®
cisplatina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

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 Espinocelulares de Cabeça e Pescoço
A cisplatina está indicada em combinação quimioterapêutica com outros agentes aprovados, em pacientes portadores de carcinomas espinocelulares 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/m^2 de etoposídeo e 20 mg/m^2 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 doxorrubicina, 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/m^2 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/m^2 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/m^2 nos dias 1 a 5, etoposídeo 100 mg/m^2 nos dias 1 a 5 e bleomicina 18 mg/m^2 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 estádio 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, 10 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, doxorrubicina e ciclofosfamida. As pacientes receberam cisplatina 40-50 mg/m^2 intravenosa (IV), doxorrubicina 40-50 mg/m^2 IV e ciclofosfamida 400-500 mg/m^2 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 transicionais 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/m^2/d em infusão contínua durante 24 horas no dia 1; alta dose de fluoruracila 2000 mg/m^2/d e ácido folínico 100 mg/m^2/d em infusão contínua durante 48 horas nos dias 1 e 2; metotrexato 40 mg/m^2/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/m^2 no dia 1 e capecitabina oral de 825 mg/m^2 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/m^2 e cisplatina 60 mg/m^2 no dia 1, e ifosfamida 1000 mg/m^2 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 estádio IV, com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço localmente avançado irressecáveis, não tratados previamente. Os pacientes receberam cisplatina 80 mg/m^2 no dia 1, fluoruracila 600 mg/m^2 nos dias 2 a 5, e vinorelbina 25 mg/m^2 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/m^2 seguida de radioterapia 60 a 70 Gy. As reações adversas mais comuns foram toxicidade gastrintestinal 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/m^2 nos dias 1 a 5; fluoruracila 800 mg/m^2 nos dias 2 a 6; e ácido folínico 500 mg/m^2 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/m^2 no dia 1), fluoruracila (cinco dias de infusão contínua a 1000 mg/m^2/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/m^2, 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/m^2. 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/m^2 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 em pacientes com insuficiência renal pré-existente e deficiência auditiva, a menos que no julgamento do médico e do paciente, os possíveis benefícios do tratamento excedam os riscos. A cisplatina não deve ser usada em pacientes com mielodepressão. Fauldcispla® é contraindicado em pacientes com história de reações alérgicas à cisplatina ou a outros compostos contendo platina, ou ainda a qualquer outro componente da formulação. A cisplatina também não deve ser administrada durante a gravidez e 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 uso por 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: Estudos em humanos mostraram uma alta concentração de cisplatina no fígado. Foi relatada a elevação das enzimas hepáticas e bilirrubina em alguns casos. 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 contraindicada 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 "9. Reações Adversas").
Outros: A cisplatina deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde qualificado e experiente no uso de agentes quimioterapêuticos antineoplásicos.
O hemograma deve ser realizado semanalmente. A função hepática deve ser monitorada periodicamente. Exames neurológicos também devem ser realizados regularmente (ver item "9. Reações Adversas"). 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.
A conduta apropriada da terapia e de suas complicações, só é possível quando se têm prontamente disponíveis diagnósticos adequados e facilidades de tratamento.
Existem registros de neuropatias graves em pacientes que adotaram terapia com doses mais elevadas e frequências maiores do que aquelas recomendadas de cisplatina. Essas neuropatias podem ser irreversíveis e são observadas como parestesias localizadas nas extremidades dos membros inferiores e superiores, arreflexia, perda da propriocepção e sensação vibratória. Perda de função motora também tem sido relatada.
Ototoxicidade significativa, que pode ser mais pronunciada em crianças, manifesta-se por zumbido e/ou perda da audição de altas frequências e ocasionalmente surdez. Como a ototoxicidade é cumulativa, uma audiometria deve ser realizada antes do início do tratamento e da aplicação de cada dose subsequente da droga (ver item "9. Reações Adversas").
Reações semelhantes às anafiláticas foram relatadas e incluem edema facial, broncoconstrição, taquicardia e hipotensão. Essas reações ocorreram dentro de minutos após o início da administração a pacientes com exposição prévia a cisplatina e foram aliviadas pela administração de epinefrina, corticosteroides e anti-histamínicos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os níveis plasmáticos de anticonvulsivantes podem tornar-se subterapêuticos durante a terapia com cisplatina. Em um ensaio randomizado no câncer avançado de ovário, a duração da resposta foi negativamente afetada quando do uso de piridoxina com altretamina (hexametilmelanina) e cisplatina. 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 ácido acetilsalicílico 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. Não refrigerar.
Atenção: Medicamento fotossensível, deve ser mantido no cartucho.
Este medicamento tem prazo de validade de 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.
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.
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.

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.

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 adequada 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/m^2/24 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/mm^3 e leucócitos maior ou igual a 4.000/mm^3). 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.

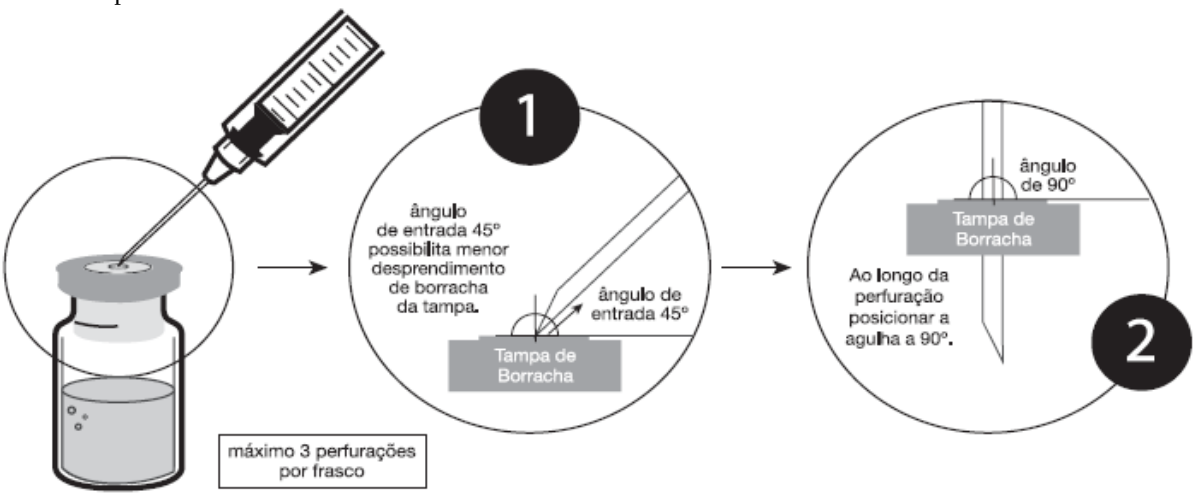
Se a solução de cisplatina entrar em contato com a pele ou mucosa, lavar bem a região imediatamente com água e sabão.

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

Recomendações de práticas seguras e adequadas para perfuração do frasco-ampola:

1. Inserir a agulha de injeção de, no máximo, 1,20x40 mm de calibre;
2. Apoiar o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
3. Perfurar a tampa de borracha de Fauldcispla® dentro do círculo central demarcado, inserindo assepticamente a agulha a 45º com bisel voltado para cima e, ao longo da perfuração, posicioná-la a 90º (**figura abaixo**);
4. Evitar que as novas perfurações sejam no mesmo local;
5. É recomendado não perfurar mais de 3 vezes a área demarcada (círculo central);
6. A cada 3 perfurações com uma mesma agulha, substituí-la por uma nova.

Veja abaixo o procedimento:



O profissional da saúde deverá inspecionar cuidadosamente, antes de sua utilização, se a solução no interior do frasco-ampola está fluida, livre de fragmentos ou de alguma substância que possa comprometer a eficácia e a segurança do medicamento. Não é recomendado a utilização do produto ao verificar qualquer alteração que possa prejudicar a saúde do paciente.

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/m^2 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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/m^2, repetida a cada 4 semanas.
Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço: A dose usual de cisplatina para o tratamento de carcinoma espinocelulares de cabeça e pescoço em associação com outros agentes quimioterápicos aprovados é de 60-100 mg/m^2 por via IV, uma vez ao dia a cada 3 semanas.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Nefrotoxicidade: A insuficiência renal cumulativa e relacionada à dose administrativa é a principal toxicidade limitante da dose de cisplatina. Toxicidade renal tem sido notada em 28 a 36% dos pacientes tratados com uma dose única de 50 mg/m^2. Isso é observado durante a segunda semana após uma dose e é manifestada por elevações da ureia e da creatinina, do nível sérico de ácido úrico e/ou uma diminuição no *clearance* de creatinina. A toxicidade renal torna-se mais prolongada e grave com cursos repetidos da droga. A função renal deve voltar ao normal antes de se administrar outra dose de cisplatina.
A insuficiência renal tem sido associada ao dano tubular renal. A administração de cisplatina, numa infusão de 6 a 8 horas com hidratação intravenosa e manitol, tem sido empregada para reduzir a nefrotoxicidade. Contudo, a toxicidade renal ainda pode ocorrer após a utilização desses procedimentos.
Ototoxicidade: A ototoxicidade foi observada em até 31% dos pacientes tratados com uma dose única de cisplatina de 50 mg/m^2, e é manifestada por zumbido e/ou perda auditiva na faixa de alta frequência (4.000 a 8.000 Hz). Às vezes pode ocorrer uma diminuição na capacidade auditiva para tons de uma conversação normal. Os efeitos ototóxicos podem ser mais graves em crianças recebendo cisplatina. A perda auditiva pode ser unilateral ou bilateral e tende a se tornar mais frequente e grave com a repetição das doses, entretanto a surdez foi raramente observada após a dose inicial de cisplatina. A ototoxicidade pode ser acentuada com irradiação craniana prévia ou simultânea e pode estar relacionada ao pico de concentração plasmática da cisplatina. Não se sabe ao certo se a ototoxicidade induzida pela cisplatina é reversível. Cabe proceder a um cuidadoso controle audiométrico antes do início da terapia e antes das doses subsequentes de cisplatina.

Relatou-se também a ocorrência de toxicidade vestibular.
Hematológicas: A mielodepressão ocorre em 25 a 30% dos pacientes tratados com cisplatina. Os nadires das plaquetas circulantes e dos leucócitos ocorrem entre os dias 18 e 23 (variação entre os dias 7,5 ao 45), com a maioria dos pacientes recuperando-se ao redor do dia 39 (variação entre os dias 13 ao 62). A leucopenia e a trombocitopenia são mais pronunciadas com doses mais elevadas (> 50 mg/m^2). A anemia (redução de 2 g de hemoglobina/100 mL) ocorre aproximadamente na mesma frequência e ao mesmo tempo que a leucopenia e a trombocitopenia. A cisplatina tem demonstrado sensibilizar as hemácias, resultando, às vezes, em anemia hemolítica direta com Coombs-positivo. A incidência, gravidade e importância relativa desse efeito em relação à outra toxicidade hematológica não foram estabelecidas, mas a possibilidade de um processo hemolítico deve ser considerada em qualquer paciente que esteja recebendo cisplatina e que apresente uma queda inexplicável na hemoglobina. O processo hemolítico é reversível cessada a terapia.
O desenvolvimento de leucemia aguda ligada ao uso de cisplatina raramente foi relatado no homem. Nesses relatos, a cisplatina foi, em geral, administrada em associação a outros agentes leucemogênicos.
Gastrintestinais: Quase todos os pacientes tratados com cisplatina apresentam náuseas e vômitos acentuados, que são, ocasionalmente, tão graves que a droga deve ser suspensa. As náuseas e os vômitos começam, em geral, uma a quatro horas após o tratamento e duram até 24 horas. Diferentes intensidades de vômitos, náuseas e/ou anorexia podem persistir por uma semana após o tratamento.
Náuseas e vômitos prolongados (iniciando ou persistindo 24 horas ou mais após a quimioterapia) ocorreram em pacientes que apresentaram controle emético completo no dia da terapia com cisplatina. Diarreia também foi relatada.
Distúrbios eletrolíticos séricos: Hipomagnesemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipocalemia e hipofosfatemia foram observadas em pacientes tratados com cisplatina e estão provavelmente relacionadas a danos nos túbulos renais. Tetania tem ocorrido ocasionalmente em pacientes com hipocalcemia e hipomagnesemia. Geralmente, os níveis de eletrólitos séricos normais são recuperados através da administração suplementar de eletrólitos e a suspensão da cisplatina.
A síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético também foi observada.
Hiperuricemia: Foi relatado que a hiperuricemia ocorre com aproximadamente a mesma frequência que o aumento das taxas de ureia e creatinina séricas. É mais pronunciada após doses maiores que 50 mg/m^2 e os níveis máximos de ácido úrico ocorrem, em geral, entre 3 a 5 dias após a dose. O tratamento com alopurinol para hiperuricemia reduz eficazmente os níveis de ácido úrico.
Neurotoxicidade (ver item "5. Advertências e Precauções"): A neurotoxicidade normalmente caracterizada por neuropatias periféricas ocorreu em alguns pacientes. As neuropatias podem ocorrer após tratamento prolongado (4 a 7 meses); entretanto, sintomas neurológicos têm ocorrido após uma dose única. Embora os sinais e sintomas geralmente se desenvolvam durante o tratamento, raramente eles podem começar após a última dose de cisplatina. A neuropatia pode progredir após a interrupção do tratamento. Relatou-se a ocorrência de sinal de L'Hermitte, mielopatia da coluna dorsal e de neuropatia autonômica.
A terapia com cisplatina deve ser suspensa à primeira constatação de sintomas. Evidência preliminar sugere que a neuropatia periférica pode ser irreversível em alguns pacientes.
Câimbras musculares de início súbito e curta duração foram relatados. Em geral, foram observados em pacientes que receberam uma dose cumulativa relativamente alta, e que tinham um estágio relativamente avançado de neuropatia periférica.
Perda do paladar e convulsões também foram relatados.
Toxicidade ocular: Neurite óptica, edema papilar e cegueira cerebral foram relatados com pouca frequência em pacientes recebendo doses padrões recomendadas de cisplatina. A melhora e/ou recuperação total ocorre normalmente após suspensão de cisplatina. Esteroides com ou sem manitol têm sido utilizados, no entanto, sua eficácia não foi estabelecida.
Visão turva e percepção alterada de cores foram relatadas após terapias com doses de cisplatina mais altas ou com maiores frequências do que aquelas recomendadas. A percepção alterada de cor manifesta-se como uma perda de discernimento da cor, particularmente no eixo azul-amarelo. O único achado com o exame de fundo de olho é uma pigmentação retinal irregular da retina na área da mácula.
Reações anafiláticas: Reações anafiláticas foram relatadas ocasionalmente em pacientes expostos previamente à cisplatina. As reações consistem em edema facial, zumbido, taquicardia e hipotensão, em poucos minutos da administração da droga. As reações podem ser controladas por epinefrina intravenosa, corticosteroides e anti-histamínicos. Os pacientes recebendo cisplatina devem ser cuidadosamente observados para possíveis reações tipo anafiláticas. Equipo e medicamentos devem estar disponíveis para tratar tais complicações.
Hepática: Elevações transitórias das enzimas hepáticas e bilirrubina podem ocorrer quando a cisplatina for administrada nas doses recomendadas.
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.

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.

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

Uso restrito a hospitais.
Venda sob prescrição médica.
Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/08/2017.

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 expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/08/2017	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	8. Posologia e Modo de Usar.	VPS	Solução injetável 1 mg/mL
21/06/2017	1248574178	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Histórico.	VP/VPS	Solução injetável 1 mg/mL
29/05/2017	1024481176	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação; 3. Quando não devo usar este medicamento?; 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?; 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?; Dizeres legais.	VP	Solução injetável 1 mg/mL
							Identificação; 4. Contraindicações; 5. Advertências e Precauções; 6. Interações medicamentosas; 9. Reações Adversas; Dizeres legais.	VPS	

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 expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**
25/11/2014	1060549145	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/11/2014	1060549145	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