1. Hidratação e diurese com manitol, quando se utilizam doses elevadas e intermitentes de cisplatina (70 - 120 mg/m^2);
2. Curso com doses super altas por 5 dias (200 mg/m^2) com solução salina hipertônica a 3%;
3. Três a cinco dias com esquemas de perfusão curta e hidratação oral, para pacientes ambulatoriais;
4. Infusão contínua (5-7 dias) com 20-25 mg/m^2/dia a cada 4 semanas.

Com o objetivo de se prevenir a insuficiência renal, recomenda-se a hidratação do paciente com a infusão de 1-2 litros de líquidos 8 a 12 horas antes do tratamento. O total da cisplatina é então diluído em uma solução a 5% de glicose, contendo solução salina e manitol, administrada intravenosamente por um período de 6 a 8 horas.

Recomenda-se a hidratação continuada por um período de 24 horas objetivando manter uma eliminação urinária adequada. Alguns autores recomendam a administração concomitante de 40 mg de furosemida.

Repetição de cursos de drogas não devem ser realizados até que os testes das funções renal, auditiva e hematológica estejam dentro dos limites considerados como normais.

RECOMENDA-SE A NÃO UTILIZAÇÃO DE AGULHAS OU EQUIPAMENTOS QUE CONTENHAM ALUMÍNIO QUANDO DA PREPARAÇÃO OU ADMINISTRAÇÃO DA DROGA, POIS O ALUMÍNIO REAGE COM A CISPLATINA, INATIVANDO-A.

CONDUTA NA SUPERDOSAGEM:
A utilização de infusão contínua, infusão prolongada, doses pequenas repetidas e boa hidratação, bem como o manitol, têm sido sugeridos com o intuito de se minimizar a insuficiência renal proveniente de superdoses.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

Lote, fabricação e validade: vide cartucho.
Reg. MS- 1.2214.0022
Resp. Téc.: Maria Rita Maniezi - CRF-SP nº 9.960

Fabricado por Eurofarma Laboratórios Ltda.
Av. Vereador José Diniz, 3465 - Campo Belo - São Paulo - SP
Distribuído por: ZODIAC PRODUTOS FARMACÊUTICOS S/A.,
Sede: Rodovia Vereador Abel Fabrício Dias, 3.400
Pindamonhangaba - SP
C.N.P.J. 55.980.684/0001-27 - Indústria Brasileira
SAC: 0800 -166575

349021.09

ZODIAC

Tecnoplatin®
cisplatina

FORMA FARMACÊUTICA:
Solução Injetável.

APRESENTAÇÕES:
10 mg. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 10 mg/20 mL.
50 mg. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 50 mg/100 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:
Cada mL de solução injetável contém:

Cisplatina.....	0,5 mg
Veículo.....q.s.p.....	1 mL

Cuidados de armazenamento: Conservar o produto em temperatura ambiente (15º - 30ºC) e ao abrigo da luz.

Prazo de validade: 24 meses (vide embalagem externa do produto). **NUNCA USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.**

INFORMAÇÃO TÉCNICA:
Os complexos derivados da platina são agentes citotóxicos e foram identificados pela primeira vez por Rosemberg (1965). A inibição do crescimento de *Escherichia coli* foi observada quando houve uma passagem de corrente elétrica entre dois elétrodos de platina. O efeito inibitório sobre a replicação bacteriana foi demonstrado posteriormente ser devido à formação inorgânica contendo platina na presença de íons de amônio e cloro (Rosemberg et al. 1965 e 1967). A cisplatina (cis-diaminodicloro platinum II) demonstrou ser o composto mais ativo dentre aqueles estudados em tumores experimentais e provou ser de valor clínico. Outros compostos contendo platina foram sintetizados subseqüentemente e muitos encontram-se em fase de ensaios clínicos. Apesar da sua nefro e ototoxicidade, a cisplatina é muito útil em terapia combinada contra as metástases de carcinoma testicular e ovariano; resultados positivos também têm sido observados durante o tratamento de tumores da bexiga, cabeça e pescoço.

Farmacodinâmica:
A cisplatina penetra nas células por difusão. Os átomos de cloro são deslocados diretamente por reação com nucleófilos como os tióis; a hidrólise do cloro é provavelmente responsável pela formação de espécies ativadas da droga. Os complexos de platina podem reagir com o DNA, formando ligações cruzadas inter e intra filamentosas. É provável que a forma geométrica cis é mais propensa à formação de união cruzada intra e inter filamentosa que a forma trans. A formação das ligações cruzadas inter filamentosas é um processo bastante lento e ocorre em pequena extensão. A união covalente com proteínas do DNA também tem sido demonstrada. Até o momento não existe uma associação conclusiva entre o tipo simples de lesão bioquímica e a citotoxicidade. A especialidade de cisplatina com relação à fase do ciclo celular parece ser diferente entre os tipos celulares, embora os efeitos de ligações cruzadas sejam mais pronunciados durante a fase S. Mesmo sendo a cisplatina mutagênica e teratogênica, uma maior incidência de tumores secundários, que tem sido observada com certos agentes alquilantes, não têm sido reportada com o uso da cisplatina. Tornam-se necessárias, todavia, observações mais detalhadas e por longo prazo, antes que as conclusões sejam tomadas a este respeito. Além de reagir com o DNA, a cisplatina pode reagir com outros nucleófilos como o grupo das proteínas tiol. Especula-se que alguns dos efeitos tóxicos da droga, como nefro e ototoxicidade, além dos vômitos intensos, sejam devidos a estas reações. A cisplatina tem uma ação imunossupressora. Rejeições de enxerto de pele e respostas enxerto versus hospedeiro são suprimidas em animais, do mesmo modo que a mitogênese é estimulada em linfócitos pela fito-hemaglutinina.

Farmacocinética:
A cisplatina não é eficaz quando administrada por via oral. Após a administração intravenosa rápida, a droga apresenta uma meia-vida plasmática inicial por volta dos 25 a 50 minutos; as concentrações plasmáticas diminuem subseqüentemente apresentando uma meia-vida de 58 a 73 horas. Mais de 90% da platina plasmática encontra-se unida às proteínas, sob forma inativa. Concentrações elevadas de cisplatina

são encontradas nos rins, fígado, intestinos e testículos, mas existe uma baixa penetração no SNC, pois a droga não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. Somente uma pequena porção da droga livre é eliminada pelos rins, sendo cerca de 10% nas primeiras 4 horas e 30% durante 24 horas. Após 5 dias, até 43% da dose administrada é encontrada na urina. A cisplatina é eliminada por filtração e também secretada pelos túbulos renais, especialmente sob a forma de metabólitos reativos. O aumento da diurese induzido pelo manitol não altera a eliminação renal da cisplatina, mas diminui a eliminação dos metabólitos tóxicos. Quando a cisplatina é administrada por infusão ao invés de injeção intravenosa rápida, a meia-vida plasmática fica diminuida, e o montante de droga excretado é maior. A quantidade de cisplatina excretada pelo trato biliar ou intestinal ainda é desconhecida. O ritmo circadiano não afeta a eliminação e a toxicidade da cisplatina no homem.

INDICAÇÕES:
Cisplatina é uma droga muito eficaz sobre uma ampla variedade de tumores, levando a uma remissão a longo prazo nos tumores testiculares, ovarianos, pulmonar de pequenas células etrofoblásticas, geralmente em terapia combinada. Cisplatina pode também ser útil no tratamento de carcinomas de bexiga, cabeça e pescoço e endométrio, assim como para quimioterapia em linfomas e algumas neoplasias da infância.
Espectro de atividade (em combinação com outras drogas)
Grande eficácia (> 70% EO, incluindo > 50% CR):
Câncer testicular, Coriocarcinoma de placenta, Câncer de ovário, Carcinoma de pulmão de pequenas células.
Eficácia considerável (> 30% EO, incluindo > 10% CR):
Câncer de bexiga, Câncer gástrico, Câncer de pulmão de células não pequenas, Câncer epidermóide, Câncer nasofaringeano, Osteossarcoma.
Eficácia moderada (2% EO):
Sarcomas de tecidos moles, Câncer de próstata, Câncer medular de tiróide, Neuroblastoma.
Ineficaz:
Hematossarcomas, Leucemias, Câncer de mama, Câncer colo-retal, Melanoma.
OBS.: EO = efeito observado CR = resposta completa
A cisplatina faz parte de inúmeros protocolos e apresenta ação sinergética com outros agentes alquilantes, antraciclinas, 5-FU entre outros.

CONTRA-INDICAÇÕES:
Cisplatina está contra-indicada a pacientes que apresentem antecedentes de alergia aos derivados da platina. Cisplatina também não deverá ser utilizada durante a gravidez e lactação, nem por indivíduos com problemas auditivos e nefropatas.

PRECAUÇÕES:
A cisplatina deverá ser utilizada com os devidos cuidados naqueles pacientes com problemas renais e auditivos e com histórico anterior de alergia de um modo geral. Recomenda-se ainda a hidratação adequada assim como o uso de antieméticos.
Uso na gravidez: A cisplatina pode ser tóxica para o trato urogenital fetal. Recomenda-se de um modo geral evitar, se possível, o uso de agentes antineoplásicos sobretudo durante o primeiro trimestre da gravidez, principalmente quando utiliza-se a terapia combinada. Portanto, devido à escassez de dados quanto à sua utilização durante a gravidez, o médico quimioterapeuta deve avaliar os riscos e benefícios de sua utilização, levando em consideração o potencial mutagênico, teratogênico e carcinogênico destes medicamentos.
Lactação: Ainda não se dispõe de informações suficientes referentes à excreção de antineoplásicos no leite materno, portanto não se recomenda a lactação durante o uso de cisplatina devido aos possíveis riscos para o lactente.
Uso pediátrico: Os efeitos ototóxicos de cisplatina podem ser mais graves nas crianças.
Uso odontológico: Os efeitos mielodepressores da cisplatina podem acarretar um aumento da incidência de infecções microbianas, atraso na cicatrização e hemorragia gengival. O tratamento odontológico deve ser concluído antes de iniciar a terapia ou adiado se possível, até que os valores hematológicos voltem aos seus limites normais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:
Alopurinol, colchicina, probenecida e sulfimpirazona: acarretam um aumento do ácido úrico no sangue, o que obriga a um ajuste na dose no caso de uso combinado com a cisplatina e evitando assim uma possível nefropatia por ácido úrico.
Anti-hístamínicos, buclizina, loxapina, meclozina, fenotiazina, tioxantenos e trimetobenzamida: o uso associado com cisplatina pode mascarar os sintomas de uma eventual ototoxicidade, tais como zumbidos, tontura e vertigem.
Bleomicina: a disfunção renal induzida por cisplatina pode dar lugar a uma toxicidade pela bleomicina, mesmo quando são utilizadas doses reduzidas; recomenda-se, portanto, muita precaução devido à freqüente associação dessas duas substâncias.
Medicamentos que produzem discrasia sangüínea, depressores da medula óssea e radioterapia: o uso simultâneo com cisplatina pode aumentar o efeito depressor medular, recomendando-se, portanto, uma redução de suas doses.
Medicamentos nefrotóxicos e ototóxicos: deve-se evitar a administração simultânea e/ou seqüencial, uma vez que pode aumentar o potencial de oto e nefrotoxicidade; principalmente na presença de disfunção renal.
Vacinas com vírus vivos: uma vez que os mecanismos normais de defesa estão suprimidos, o uso simultâneo de vacinas com vírus pode potencializar a replicação viral, aumentar os efeitos secundários/adversos da vacina e/ou diminuir a resposta humoral do paciente à vacina; a imunização desses pacientes somente deverá ser realizada após uma cuidadosa revisão do quadro hematológico do paciente e somente com o conhecimento e consentimento do médico responsável pela administração de cisplatina. O intervalo de tempo entre a interrupção dos medicamentos que produzem imunossupressão e a recuperação da capacidade de resposta à vacina depende da intensidade e do tipo de medicação imunossupressora utilizada, da enfermidade subjacente entre outros fatores e estima-se este tempo entre 3 meses e 1 ano. Os pacientes com leucemia em fase de remissão não devem receber vacinas com vírus até pelo menos 3 meses após a última quimioterapia. Além disso, a imunização com vacinas orais de poliovirus deve ser adiada naquelas pessoas com contato direto com o paciente.

REAÇÕES ADVERSAS:
Insuficiência renal: está relacionada com a concentração de platina no ultrafiltrado glomerular de maneira dose-relacionada. A insuficiência renal geralmente instala-se durante a segunda semana de tratamento e pode ser irreversível quando forem administradas altas doses ou tratamentos repetidos. Este quadro também pode estar associado a hipovolemia às vezes comuns nestes pacientes e à má hidratação.
O manitol diminui o risco de lesão renal aguda, pela indução da diurese osmótica. A toxicidade cumulativa da CDDP não pode ser prevista, mas está relacionada com o número de ciclos de tratamento e à quantidade de droga administrada; muitos pacientes com cursos múltiplos de CDDP apresentam uma redução significativa de 30 a 60% do clearance de creatinina.
Distúrbios eletrolíticos: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotassemia e hipofosfatemia têm sido relatadas e parecem ser devidas às lesões tubulares, agudas ou crônicas.
Neurotoxicidade: é observada em todos os pacientes em grau subclínico após cursos repetidos, tornando-se significativa nos regimes em altas doses.
Ototoxicidade: está relacionada com lesão neuronal no órgão de Corti, ocorrendo com mais frequência nos pacientes idosos e com lesões auditivas prévias. Manifesta-se por zumbidos e perda da audição para as faixas de alta-frequência (4000-8000 Hz), podendo ser uni ou bilateral. É geralmente irreversível.
Hematológicas: esquemas intermitentes têm apresentado alguma toxicidade sobre os leucócitos e plaquetas (graus WHO) ao redor dos 14 dias, mas de grau leve e reversível.
As doses cumulativas influenciam o desenvolvimento de anemia, devida provavelmente a um mecanismo de envenenamento enzimático por metal pesado.
Náuseas e vômitos: ocorrem em quase todos os pacientes.
Outras: alergia, anemia hemolítica, exantema cutâneo, hiper-uricemia, convulsões e distúrbios cardíacos têm sido referidas com o uso da cisplatina. Reações do tipo anafiláticas caracterizadas por edema facial, broncoconstrição, taquicardia e hipotensão podem ocorrer dentro de minutos após a administração e devem ser tratadas com epinefrina intravenosa e corticóide ou anti-histamínicos.
Carcinogenicidade: os processos malignos secundários são possivelmente efeitos retardados de muitos antineoplásicos, embora ainda não esteja claro se este efeito está relacionado com a ação mutagênica ou imunossupressora. Também não se conhece o efeito da dose e da duração do tratamento, embora pareça aumentar o risco com o tratamento a longo prazo. Embora as informações ainda sejam escassas, os dados disponíveis parecem indicar que os riscos de carcinogenicidade são maiores com os agentes alquilantes.
Mutagenicidade: a cisplatina é mutagênica em bactérias e se tem demonstrado que produz alterações cromossômicas em culturas de tecidos de célula de animais.
Teratogenicidade: a cisplatina tem se mostrado embriotóxica e teratogênica em animais. A cisplatina pode aumentar os valores séricos do ácido úrico, uréia e creatinina, devido à sua nefrotoxicidade. Pode também acarretar uma diminuição do clearance de creatinina e das concentrações séricas de cálcio, magnésio, fosfato e potássio. Pode acarretar ainda uma leucopenia e trombocitopenia.

POSOLOGIA:
Uso isolado: a dose usual recomendada de cisplatina é de 100 mg/m^2, E.V., a cada 4 semanas.
Uso quimioterápico: nestas situações a dose é reduzida para 50 mg/m^2, E.V., a cada 3 semanas.
Vários esquemas posológicos têm sido sugeridos objetivando eliminar os problemas de toxicidade renal e auditiva. O esquema mais freqüentemente utilizado é o seguinte: