



Platistine® CS
(cisplatina)

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome: Platistine® CS

Nome genérico: cisplatina

Forma farmacêutica e apresentações:

Platistine® CS solução injetável 1 mg/mL em embalagens contendo 5 frascos-ampola de 10 mL (10 mg) ou em embalagens contendo 1 frasco-ampola de 50 mL (50 mg) ou 100 mL (100 mg).

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO INTRAVENOSO

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.

Composição:

Cada mL de Platistine® CS solução injetável contém 1 mg de cisplatina.

Excipientes: cloreto de sódio, manitol, ácido clorídrico^a, hidróxido de sódio^a e água para injetáveis.

a = para ajuste de pH, quando necessário



PARTE II

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Este produto é de uso restrito a hospitais ou ambulatórios especializados, com emprego específico em neoplasias malignas e deve ser manipulado apenas por pessoal treinado. As informações ao paciente serão fornecidas pelo médico assistente, conforme necessário.

Platistine® CS (cisplatina) deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz. O produto não deve ser refrigerado. Este medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto. Não use medicamento com o prazo de validade vencido, pode ser perigoso para a saúde.

Atenção: Platistine® CS contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Atenção: Platistine® CS interage com o alumínio formando um precipitado negro. Não utilize agulhas, seringas, cateteres ou equipos de administração IV que contenham partes de alumínio que possam entrar em contato com o medicamento na sua preparação e administração.

Platistine® CS está classificado na Categoria D de risco na gravidez. Logo, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A cisplatina é um agente antineoplásico composto de platina. Embora o mecanismo de ação não tenha sido conclusivamente determinado, acredita-se que a ação é similar à dos agentes alquilantes bifuncionais, como uma possível ligação cruzada e interferência com a função do DNA. O principal efeito farmacodinâmico da cisplatina é representado pela inibição do crescimento celular, que aparenta ser ciclo e fase não-específicos. Além das células tumorais, os tecidos-alvos são principalmente aqueles caracterizados pela rápida proliferação celular como medula óssea, mucosa gastrointestinal e gônadas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

A cisplatina é geralmente administrada por via intravenosa, preferencialmente por infusão IV de 6 a 8 horas. Durante infusão IV convencional, os níveis plasmáticos de platina total, aumentam gradualmente e o pico ocorre no final da infusão.

Distribuição

A platina é amplamente distribuída pelos fluídos e tecidos corporais, com maior concentração nos rins, fígado e próstata. A cisplatina e seus metabólitos de platina ligam-se rápida e extensivamente aos tecidos e às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina, gama-globulina e transferina. Três horas após a injeção em *bolus* e duas horas após o final de uma infusão de três horas, 90% da platina plasmática encontra-se ligada às proteínas plasmáticas. Após repetidos tratamentos, a platina parece acumular-se nos tecidos corpóreos e foi detectada em alguns tecidos por, pelo menos, 6 meses após a última dose do medicamento.

Metabolismo

A rota metabólica da cisplatina ainda não foi completamente elucidada. Ocorre biotransformação pela conversão rápida não-enzimática em metabólitos inativos, que não foram ainda identificados completamente.

Excreção

Estudos feitos com o objetivo de determinar a meia-vida de eliminação da platina total plasmática mostraram uma enorme variação inter-individual e inter-estudos: 2 a 72 horas em indivíduos normais e 1 a 240 horas em pacientes em fase final da doença renal. A excreção ocorre principalmente pelos rins. Ainda não foram completamente avaliados os efeitos da insuficiência renal na eliminação da cisplatina e de compostos de platina. A cisplatina pode ser eliminada da circulação sistêmica por diálise, mas apenas 3 horas após administração e em extensões limitadas.

A relação entre a concentração plasmática da cisplatina ou da platina e a atividade terapêutica ou toxicidade clínica não foram claramente estabelecidas. No entanto, resultados de estudos *in vitro* sugeriram que apenas a cisplatina não-ligada às proteínas ou produtos compostos de platina são citotóxicos. Também existe evidência que pacientes com alteração da função renal podem ter aumento nos níveis plasmáticos de platina não-ligada às proteínas.



Dados de Segurança Pré-clínicos

A cisplatina é mutagênica e causa anormalidades cromossômicas em culturas de células animais. Carcinogenicidade da cisplatina é possível mas não provada.

INDICAÇÕES

Platistine® CS (cisplatina) mostrou produzir significativa resposta em diversas neoplasias malignas. Platistine® CS, utilizado isoladamente ou em combinação com outros agentes quimioterápicos, está indicado no tratamento de:

- tumores metastáticos de testículo;
- tumores metastáticos de ovário;
- câncer avançado da bexiga;
- carcinomas espino-celulares de cabeça e pescoço.

CONTRA-INDICAÇÕES

Platistine® CS (cisplatina) é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade à cisplatina, a outros compostos contendo platina ou a qualquer componente da fórmula, a pacientes com mielodepressão, com insuficiência renal grave e na presença de infecções generalizadas ou distúrbios de audição. Platistine® CS não deve ser utilizado durante a gravidez ou lactação (vide “Advertências e Precauções”).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Platistine® CS (cisplatina) é um fármaco altamente tóxico com um índice terapêutico relativamente estreito. É improvável que ocorra efeito terapêutico sem alguma evidência de toxicidade. Portanto, recomenda-se que Platistine® CS seja administrado a pacientes em ambiente hospitalar sob supervisão de um médico experiente em quimioterapia antineoplásica.

Atenção: Platistine® CS contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em diabéticos.

Cuidados especiais devem ser observados nas seguintes áreas, durante o uso de Platistine® CS:

Função renal

Platistine® CS produz nefrotoxicidade cumulativa. A função renal e os níveis de eletrólitos séricos (magnésio, sódio, potássio e cálcio) devem ser avaliados antes da instituição do tratamento e antes de cada ciclo subsequente da terapia. Para manter o volume urinário e reduzir a nefrotoxicidade, recomenda-se que Platistine® CS seja administrado em infusão intravenosa por 6 a 8 horas (vide "Posologia"). Além disso, deve-se instituir como pré-tratamento, uma hidratação intravenosa com 1-2 litros de fluido por 8 a 12 horas, seguida de uma hidratação adequada nas 24 horas seguintes.



Não se deve repetir os ciclos do tratamento a menos que o nível de creatinina sérica esteja abaixo de 1,5 mg/100 mL ou que os níveis de uréia sanguínea estejam abaixo de 25 mg/100 mL.

Cuidados especiais devem ser tomados com pacientes tratados com Platistine® CS concomitantemente com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos (vide “Interações Medicamentosas”).

A principal toxicidade dose-limitante de Platistine® CS é a nefrotoxicidade cumulativa, que tem sido associada ao dano tubular renal. As alterações mais comumente observadas são queda na taxa de filtração glomerular, refletida por elevação nos níveis de creatinina sérica e redução no fluxo plasmático renal efetivo.

Foi relatada hipomagnesemia, provavelmente devido ao dano tubular renal, que leva à perda de íons magnésio. Pode ocorrer hipocalcemia secundária, com conseqüente tetania.

A função renal deve retornar ao normal antes da administração de doses subseqüentes.

Platistine® CS não deve ser administrado com freqüência maior do que uma vez a cada 3 ou 4 semanas.

Efeitos Hematológicos

Deve-se monitorar com freqüência as contagens do sistema sangüíneo-periférico; a toxicidade hematológica é dose-dependente e cumulativa. Os níveis mais baixos de plaquetas e leucócitos circulantes geralmente ocorrem entre 18 a 23 dias (faixa de 7,3 a 45), com a maioria dos pacientes se recuperando após 39 dias (faixa de 13 a 62). Leucopenia e trombocitopenia são mais pronunciadas com doses de Platistine® CS superiores a 50 mg/m². Embora a hematotoxicidade seja geralmente moderada e reversível, podem ocorrer trombocitopenia e leucopenia graves. Recomendam-se precauções especiais em pacientes que desenvolvam trombocitopenia: cuidados na realização de procedimentos invasivos, pesquisa por sinais de sangramento ou hematomas; teste de urina, fezes e vômitos quanto à presença de sangue oculto; evitar o uso de ácido acetilsalicílico ou outros antiinflamatórios não-esteróides. Pacientes que desenvolvam leucopenia devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de infecção e podem exigir uma terapia de suporte com antibióticos e transfusões sangüíneas. Não se deve instituir ciclos subseqüentes de Platistine® CS até que as plaquetas atinjam níveis superiores a 100.000/mm³ e, os glóbulos brancos, níveis superiores a 4.000/mm³. O hemograma deve ser realizado semanalmente. Pode ocorrer anemia (redução superior a 2 g/dL de hemoglobina) em um número significativo de pacientes, geralmente após vários ciclos de tratamento. Em casos graves podem ser necessárias transfusões sangüíneas. Foi relatada anemia hemolítica com presença de Coombs-direto positivo durante tratamento com Platistine® CS. Ciclos posteriores com Platistine® CS em pacientes sensibilizados podem causar hemólise aumentada.



Função Auditiva

Platistine® CS pode causar ototoxicidade cumulativa, que é mais provável em regimes de altas doses. Manifesta-se por zumbido e/ou perda da audição de altas frequências e, ocasionalmente, surdez. A função auditiva deve ser monitorada por audiometria antes do início do tratamento e antes da aplicação de cada ciclo terapêutico; audiogramas repetidos devem ser realizados caso ocorram sintomas auditivos ou apareçam alterações clínicas na audição. Deterioração clinicamente significativa da função auditiva pode requerer modificações da dose ou descontinuação do tratamento.

Função Neurológica

Platistine® CS pode induzir neurotoxicidade, por isso, exames neurológicos são necessários em pacientes recebendo compostos com cisplatina. Há relatos de neuropatias graves em pacientes que receberam doses mais elevadas e com frequência maior do que aquelas recomendadas, embora tenham ocorrido sintomas neurológicos após uma dose única. Essas neuropatias podem ser irreversíveis e são observadas como parestesias localizadas nas extremidades dos membros inferiores e superiores, arreflexia e perda da propriocepção e sensação vibratória. Registrou-se também perda da função motora. Uma vez que a neurotoxicidade pode resultar em dano irreversível, recomenda-se a suspensão do uso de Platistine® CS se ocorrerem sinais ou sintomas relacionados à toxicidade neurológica.

Efeito imunossupressor / Aumento da susceptibilidade a infecções

A administração de vacinas vivas ou atenuadas em pacientes imunocomprometidos por agentes quimioterápicos incluindo cisplatina, pode resultar em infecções graves ou fatais. A vacinação com vacinas vivas deve ser evitada em pacientes recebendo cisplatina. Vacinas inativadas ou mortas podem ser administradas; entretanto, a resposta a essas vacinas pode estar diminuída.

Outros Efeitos

Em quase todos os pacientes tratados com Platistine® CS ocorrem náuseas e vômitos, algumas vezes tão graves que se torna necessário diminuir a dose ou descontinuar o tratamento.

Pacientes recebendo Platistine® CS devem ser observados quanto a possíveis reações anafilatóides. Foram relatadas reações anafiláticas secundárias ao tratamento com Platistine® CS (vide "Reações Adversas"). Essas reações ocorreram minutos após o início da administração a pacientes previamente expostos à Platistine® CS e podem ser tratadas com adrenalina, corticosteróides e anti-histamínicos. Pacientes com histórico familiar de atopia apresentam risco especial. Equipamentos e medicações apropriados devem estar disponíveis para tratar tais reações.

O potencial carcinogênico de Platistine® CS foi estudado em animais de laboratório. O desenvolvimento de leucemia aguda associado ao uso de Platistine® CS foi raramente relatado em humanos. Nesses relatos, o Platistine® CS foi geralmente administrado em combinação com outros agentes leucemogênicos.

Uso na Gravidez

A segurança de Platistine® CS na gravidez não foi estabelecida. A cisplatina pode cruzar a barreira placentária. Foi demonstrado que a cisplatina é teratogênica, embriotóxica e



carcinogênica em camundongos e embriotóxica e leucemogênica em ratos (vide “Dados de Segurança Pré-clínica”). Portanto, a cisplatina é considerada potencialmente danosa ao feto quando administrada a mulheres grávidas. Se o fármaco for administrado durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver recebendo o fármaco, ela deve ser informada do dano potencial ao feto. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante a terapia com Platistine® CS.

Platistine® CS está classificado na Categoria D de risco na gravidez. Logo, não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Homens utilizando Platistine® CS devem utilizar métodos contraceptivos de barreira.

Uso durante a Lactação

Não está claramente estabelecido se a cisplatina é excretada no leite materno, mas dados limitados sugerem que a distribuição no leite não ocorre. No entanto, devido ao risco potencial de reações adversas graves em crianças caso o fármaco passe para o leite, a amamentação não é recomendada durante a terapia.

Efeitos na Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas

O efeito de Platistine® CS na habilidade de dirigir e operar máquinas não foi sistematicamente avaliado.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Platistine® CS (cisplatina) é geralmente utilizado em combinação com fármacos antineoplásicos com efeitos citotóxicos semelhantes. Nessas circunstâncias, é provável que ocorra toxicidade aditiva.

Outros fármacos que interagem com Platistine® CS:

Fármacos nefrotóxicos

Antibióticos aminoglicosídeos, quando administrados durante ou dentro de 1-2 semanas após a administração de Platistine® CS, podem potencializar seu efeito nefrotóxico. O uso concomitante de outros fármacos potencialmente nefrotóxicos (por ex. anfotericina B) não é recomendado durante o tratamento com Platistine® CS.

Fármacos ototóxicos

A administração concomitante e/ou sequencial de fármacos ototóxicos como antibióticos aminoglicosídeos ou diuréticos de alça pode aumentar o potencial de Platistine® CS em causar ototoxicidade, especialmente na presença de insuficiência renal.

Fármacos de excreção renal

Os dados de literatura sugerem que Platistine® CS pode alterar a eliminação renal da bleomicina e do metotrexato (possivelmente como resultado da nefrotoxicidade induzida pelo Platistine® CS) e aumentam suas toxicidades.

Agentes anticonvulsivantes



Em pacientes recebendo Platistine® CS e fenitoína, as concentrações séricas deste último podem diminuir, possivelmente como resultado da diminuição da absorção e/ou aumento do metabolismo. Nesses pacientes, o nível sérico de fenitoína deve ser monitorado e o ajuste de dose deve ser feito se necessário. Em um estudo randomizado em câncer avançado de ovário, a duração da resposta foi negativamente afetada quando do uso de piridoxina com altretamina (hexametilmelamina) e Platistine® CS.

Agentes antigotosos

Platistine® CS pode aumentar a concentração sangüínea de ácido úrico. Portanto, em pacientes recebendo medicamentos antigotosos, como por exemplo alopurinol, colchicina, probenecida ou sulfimpirazona, pode ser necessário o ajuste da dose desses fármacos para controlar a hiperuricemia e a gota.

REAÇÕES ADVERSAS

Sistema Sangüíneo e Linfático

Freqüentemente ocorre mielossupressão durante o tratamento com Platistine® CS (cisplatina), mas na maioria das vezes é leve a moderada e reversível nas doses habituais. Contudo, leucopenia e trombocitopenia são dose-relacionadas e podem se tornar clinicamente relevantes em pacientes recebendo altas doses de Platistine® CS ou em pacientes que receberam tratamentos mielossupressores anteriores. O nadir de plaquetas e leucócitos geralmente ocorre após cerca de 2 semanas, mas o retorno dos níveis aos valores pré-tratamento ocorre dentro de 4 semanas na maioria dos pacientes. Pode ocorrer também anemia: não está claro se essa anemia é dose-relacionada e se está ocasionalmente relacionada à hemólise.

Existem raros relatos de leucemia mielóide aguda e síndromes mielodisplástica em pacientes que foram tratados com cisplatina, principalmente em combinação com outros agentes potencialmente leucemogênicos.

Distúrbios do Sistema Imunológico

Foram, ocasionalmente, relatadas reações anafiláticas e anafilactóides como rubor, edema facial, zumbido, taquicardia e hipotensão. Essas reações podem ocorrer dentro de minutos após o início da administração de Platistine® CS.

Distúrbios Metabólicos e Nutricionais

Platistine® CS também pode causar distúrbios eletrolíticos graves, principalmente representados por hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalemia relacionados a danos nos túbulos renais. Podem tornar-se sintomáticas hipomagnesemia e/ou hipocalcemia que se manifestam por irritabilidade muscular ou câibras, clônus, tremores, espasmo carpopedal e/ou tetania. Outras reações de toxicidade foram hiperuricemia, hiponatremia e síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH).

Distúrbios do Sistema Nervoso

Ocorrem neuropatias periféricas, com pouca freqüência, nas doses habituais de Platistine® CS. Elas envolvem geralmente alterações sensoriais (parestesia nas extremidades superiores e inferiores) mas pode também incluir dificuldades motoras, reflexos reduzidos e fraqueza nas pernas. Também foram relatados neuropatia autonômica, convulsões, fala



pastosa, perda do paladar, perda de memória, ocorrência do sinal de Lhermitte, mielopatia da coluna dorsal e câibras de início súbito e curta duração. Essas neuropatias usualmente aparecem após tratamento prolongado, mas também podem desenvolver-se após dose única do medicamento. Neuropatia periférica pode ser irreversível em alguns pacientes, no entanto, é parcialmente ou completamente reversível após descontinuação do tratamento com Platistine® CS. Foi relatado acidente cerebrovascular em pacientes tratados com Platistine® CS. Embora os sinais e sintomas se desenvolvam geralmente durante o tratamento, podem, raramente, começar após a última dose de Platistine® CS. A neuropatia pode progredir após a interrupção do tratamento.

Distúrbios Oculares

Observou-se visão turva e percepção alterada de cores, geralmente após tratamento com doses superiores às recomendadas. Neurite óptica, edema papilar e cegueira cortical foram raramente relatados em pacientes recebendo Platistine® CS. Esses eventos são geralmente reversíveis após suspensão do tratamento.

Distúrbios do Labirinto e Ouvido

Pode ocorrer zumbido unilateral ou bilateral, com ou sem perda da audição, em aproximadamente 10% dos pacientes tratados com Platistine® CS e é geralmente reversível. Os danos do sistema auditivo parecem ser dose-dependente e cumulativos e são relatados mais freqüentemente em pacientes muito jovens e em muito idosos. A ototoxicidade pode ser acentuada com irradiação craniana prévia ou simultânea e pode estar relacionada ao pico de concentração plasmática de Platistine® CS. Não está claro se a ototoxicidade induzida por Platistine® CS é reversível. Tem-se relatado também a ocorrência de toxicidade vestibular. A função auditiva deve ser controlada cuidadosamente antes e durante o tratamento com Platistine® CS (vide “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”).

Distúrbios Cardíacos

Foram relatadas anormalidades cardíacas (doença coronariana arterial, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, hipotensão postural, microangiopatia trombótica, entre outras).

Distúrbios Respiratórios

Foi relatada toxicidade pulmonar em pacientes tratados com Platistine® CS em combinação com bleomicina ou 5-fluoruracila.

Distúrbios gastrintestinais

Na maioria dos pacientes tratados com Platistine® CS ocorrem náuseas e vômitos, geralmente com início dentro de 1 hora após o tratamento e podem persistir por 24 horas ou mais. Esses efeitos colaterais são apenas parcialmente aliviados por antieméticos padrões. A gravidade dos sintomas pode ser reduzida dividindo-se a dose total por ciclo em doses menores administradas 1 vez ao dia por 5 dias. Foi relatada toxicidade incluindo deposição gengival de platina.

Distúrbios Hepatobiliares

Raramente podem ocorrer elevações leves e transitórias das enzimas hepáticas (TGO e TGP) e bilirrubina.



Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Alopecia leve. Raramente foram observados urticária ou *rash* maculopapular.

Distúrbios Músculo-esqueléticos

Foi observada mialgia.

Distúrbios Renais e Urinários

A toxicidade renal aguda, que foi altamente freqüente no passado e representava a principal toxicidade limitante da dose da cisplatina, foi consideravelmente reduzida com o uso das infusões em 6 a 8 horas, assim como pela hidratação intravenosa concomitante e diurese forçada. No entanto, a toxicidade cumulativa permanece como um problema e pode ser grave. A insuficiência renal, associada com dano tubular, pode ser notada durante a segunda semana após uma dose e se manifesta pelo aumento da creatinina sérica, uréia sérica, ácido úrico sérico e/ou diminuição no *clearance* da creatinina. A insuficiência renal é geralmente leve a moderada e reversível em doses habituais do fármaco (como regra, a recuperação ocorre dentro de 2-4 semanas); entretanto, altas ou repetidas doses de Platistine® CS podem aumentar a gravidade e a duração da disfunção renal e podem causar insuficiência renal irreversível (algumas vezes fatal). Relatou-se insuficiência renal após instilação intraperitoneal do medicamento.

Pode ocorrer hiperuricemia, particularmente quando são administradas doses superiores a 50 mg/m². Os níveis séricos máximos de ácido úrico ocorrem 3-5 dias após a administração de Platistine® CS. Pode-se administrar alopurinol para uma redução eficaz dos níveis de ácido úrico.

Distúrbios no Sistema Reprodutivo

Platistine® CS pode afetar a fertilidade masculina. Relatou-se alteração na espermatogênese e azoospermia. Embora a alteração na espermatogênese possa ser reversível, homens em tratamento com Platistine® CS devem ser alertados quanto à possibilidade de efeitos adversos na fertilidade masculina.

Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração

Podem ocorrer pirexia, efeitos locais como flebite, celulite e necrose cutânea (após extravasamento do medicamento).

POSOLOGIA

Atenção: Platistine® CS (cisplatina) interage com o alumínio formando um precipitado negro. Não utilizar agulhas, seringas, cateteres ou equipos de administração IV que contenham partes de alumínio que possam entrar em contato com o medicamento na sua preparação e administração.

Platistine® CS pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com outros medicamentos anti-proliferativos, utilizando-se diversas doses e esquemas terapêuticos. A dose de Platistine® CS deve ser baseada no estado clínico, renal e hematológico do paciente, para a obtenção de resultados terapêuticos ótimos, com o mínimo de efeitos adversos.



Os esquemas típicos de administração intravenosa de cisplatina como agente único a adultos ou crianças são: 50-100 mg/m² como infusão IV a cada 3 ou 4 semanas, por 6-8 horas 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); ou infusão IV de 15-20 mg/m² por dia durante 5 dias consecutivos, a ser repetido a cada 3 ou 4 semanas. Quando Platistine® CS é utilizado em combinação com outros compostos citotóxicos, deve-se ajustar a dose para 20 mg/m² a cada 3-4 semanas.

Sugerem-se também os seguintes esquemas:

Tratamento de tumores metastáticos do testículo

Uma combinação eficaz inclui Platistine® CS, sulfato de bleomicina e sulfato de vimblastina.

Tratamento de tumores metastáticos de ovário

Tem sido utilizado Platistine® CS como agente único ou associado ao cloridrato de doxorrubicina, ciclofosfamida ou fluoruracila.

Tratamento do câncer avançado de bexiga

Recomenda-se o uso de Platistine® CS como agente único.

Cuidados especiais na administração

Os pacientes devem ser adequadamente hidratados antes e nas 24 horas após a administração de Platistine® CS, para assegurar fluxo urinário adequado e minimizar a nefrotoxicidade. Antes do ciclo de tratamento, a hidratação pode ser realizada pela infusão intravenosa de 2 litros de glicose a 5% em 1/2 a 1/3 de solução fisiológica, por um período de 2-4 horas.

Para sua administração, Platistine® CS deve ser diluído em 2 litros de solução de cloreto de sódio para injetáveis 0,9% ou dextrose 5% e solução de cloreto de sódio 0,45% (com adição de 37,5 g de manitol), e infundido pelo período adequado. Após o tratamento, é importante manter uma hidratação adequada e um bom fluxo urinário nas 24 horas seguintes à infusão. Se uma hidratação vigorosa for insuficiente para manter uma diurese adequada, pode ser administrado um diurético osmótico (como, por exemplo, o manitol).

Doses de Platistine® CS de 60 mg/m² têm sido administradas com segurança em um período de 1 a 2 horas; doses maiores devem ser administradas em um período de 6 a 8 horas com fluido suficiente para garantir uma diurese adequada durante e após a administração.

Recomendam-se as seguintes medidas de proteção, devido à natureza tóxica do composto:

- O pessoal deve ser treinado nas boas práticas para reconstituição e manipulação, devendo utilizar roupas protetoras (óculos de proteção, avental, máscaras e luvas descartáveis). Mulheres grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Deve-se delimitar uma área para reconstituição, de preferência sob um sistema de fluxo laminar vertical. A superfície de trabalho deve ser protegida por papel absorvente descartável, recoberto com plástico na parte posterior. Todos os materiais utilizados



como agulhas, seringas, frascos e outros itens que entraram em contato com medicamentos citotóxicos, devem ser destinados à incineração. Excretas devem ser similarmente tratadas. Superfícies contaminadas devem ser lavadas com repetidas amostras de água.

- Deve-se ter cuidado para evitar a inalação de partículas e a exposição da pele ao medicamento.
- É recomendado que seringas com sistema de vedação do tipo *luer lock* sejam utilizadas para evitar vazamento.
- No caso de contato acidental com os olhos, deve-se lavá-los com água ou solução salina; com a pele deve-se tratá-la através de repetidas lavagens com água; deve-se proporcionar atenção médica imediata se o medicamento for inalado ou ingerido.

Estabilidade da solução

Esse produto não contém conservantes. Para reduzir o risco de contaminação microbiana, recomenda-se que a diluição seja realizada imediatamente antes do uso e que a infusão seja iniciada o mais rapidamente possível após a preparação da mistura. A infusão deve ser completada dentro de 24 horas após a preparação da diluição e o resíduo não utilizado deve ser descartado. A solução deve ser protegida da luz também durante a infusão.

Conservação

Este produto deve ser conservado em temperatura ambiente (abaixo de 25°C), protegido da luz. O produto não deve ser refrigerado. Este medicamento é de uso único e qualquer solução não utilizada deve ser devidamente descartada.

SUPERDOSAGEM

Superdosagem aguda com cisplatina pode resultar em aumento dos seus efeitos tóxicos esperados (por ex., insuficiência renal, mielossupressão grave, vômitos e náuseas intratáveis, toxicidade neurossensorial grave, insuficiência hepática, entre outros). Pode ocorrer óbito.

Não existem antídotos conhecidos para a superdosagem de cisplatina. A hemodiálise só é efetiva e, mesmo assim, parcialmente, até 3 horas após a administração, uma vez que ocorre ligação rápida e extensiva da platina às proteínas plasmáticas. Sinais e sintomas de superdosagem devem ser tratados com medidas de suporte.



PARTE IV

MS – 1.0216.0181

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

CUIDADO: AGENTE CITOTÓXICO.

Número de lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Fabricado e Embalado por:

Pfizer (Perth) Pty Ltd

Bentley - Austrália

Registrado, Importado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.

Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555

CEP 07112-070 – Guarulhos – SP

CNPJ nº 46.070.868/0001-69

Fale Pfizer 0800-7701575

www.pfizer.com.br



PLI04