

Genuxal

Ciclofosfamida

Formas farmacêuticas

Drágeas
Pó extemporâneo injetável

APRESENTAÇÕES

Drágeas:
cartucho com 50 drágeas
Pó extemporâneo injetável:
200 mg: cartucho com 10 frascos-ampola
1000 mg: cartucho com 10 frascos-ampola

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada drágea contém:
53,5 mg de ciclofosfamida monoidratada correspondente a 50 mg de ciclofosfamida anidra
Excipientes: carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, dióxido de titânio, silicato de magnésio, estearato de magnésio, lactose, amido, dióxido de silício, gelatina, polimetacrílicocopolíacrilato de etila e sacarose.
Cada frasco-ampola de 200 mg contém:
Ciclofosfamida..... 200 mg
Cada frasco-ampola de 1000 mg contém:
Ciclofosfamida 1000 mg

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

Genuxal (ciclofosfamida) apresenta efeito benéfico no tratamento de tumores malignos sensíveis à sua ação. Genuxal (ciclofosfamida) também é utilizado no tratamento de doenças do sistema imunológico.

Cuidados de armazenamento

Conservar o produto em temperatura inferior a 25 °C. Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade

Genuxal (ciclofosfamida) drágeas é válido por 24 meses após a data de fabricação e Genuxal (ciclofosfamida) pó extemporâneo, por 36 meses após a data de fabricação. Não utilize medicamento com o prazo de validade vencido.

Gravidez e lactação

Genuxal (ciclofosfamida) não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. A manutenção de medidas contraceptivas pode ser necessária, mesmo após o término do tratamento.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informe ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas

Durante o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) podem ocorrer reações desagradáveis, tais como: diminuição do número de glóbulos brancos do sangue, anemia, náusea, vômito, infecção da bexiga (cistite) acompanhada, ou não, de sangramento; lesões nos rins; pele amarelada (icterícia), alterações cardíacas e perda de cabelos.

Todas as reações acima descritas são reversíveis na maioria das vezes.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias

A administração concomitante de Genuxal (ciclofosfamida) com alguns medicamentos deve ser evitada, uma vez que tal prática pode levar ao aumento ou diminuição da ação esperada dos medicamentos.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções

O tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) está contra-indicado em caso de alergia, suspeita ou conhecida, à ciclofosfamida.

Genuxal (ciclofosfamida) também está contra-indicado para pacientes portadores de problemas da medula óssea, catapora ou *Herpes zoster*. O uso de Genuxal (ciclofosfamida) durante a gravidez e a amamentação também está contra-indicado.

Durante o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) devem ser tomadas as seguintes medidas preventivas:

- verificação da existência de problemas das vias urinárias, como infecção da bexiga (cistite), por exemplo;
- atenção especial a pacientes previamente submetidos à radioterapia;

- atenção especial a pacientes com o sistema imunológico debilitado, como os pacientes portadores de diabetes, problemas de rins e fígado;
- controle periódico do sangue e da urina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

FARMACODINÂMICA

A ciclofosfamida é inativa quando testada “*in vitro*” em culturas de linfócitos humanos ou em células neoplásicas humanas. No entanto, a ciclofosfamida quando convertida à sua forma ativa pelas enzimas microssomais do fígado interfere “*in vivo*” com o crescimento de neoplasias suscetíveis e, até certo ponto, com a regeneração tissular normal. A ação citotóxica da ciclofosfamida evidente “*in vivo*” é a base para seu uso terapêutico como agente antineoplásico e para algumas reações adversas associadas ao seu uso.

A ciclofosfamida tem propriedades imunossupressoras.

FARMACOCINÉTICA

Absorção: A ciclofosfamida é absorvida por via oral e parenteral. Também é absorvida quando aplicada topicamente sobre tecidos neoplásicos situados na superfície do corpo.

Distribuição: A distribuição tissular da ciclofosfamida foi examinada em pacientes com câncer após administração intravenosa da ciclofosfamida marcada. A droga inalterada e seus metabólitos cruzam a barreira hematoencefálica. A concentração encontrada no tecido cerebral foi similar a do sangue.

Biópsias realizadas duas horas após a administração revelaram radioatividade nos linfonodos 30 % superior em relação aos músculos, tecido adiposo ou pele. Não foram estabelecidas as proporções relativas de droga inalterada e metabólitos.

Metabolismo: A ciclofosfamida é metabolizada no organismo inicialmente pelas enzimas oxidases de função mista dos microssomas hepáticos; vários metabólitos tóxicos foram identificados.

As concentrações plasmáticas dos metabólitos são quase proporcionais à dose administrada, mas a variabilidade individual é relativamente ampla. O pico plasmático do metabólito alquilante é alcançado 2 a 3 horas após administração da droga. Os valores máximos alcançados pelo metabólito alcançam apenas 1/2 a 3/4 daqueles obtidos em ratos com doses comparáveis.

As concentrações médias do metabólito alquilante 8 horas após administração intravenosa da droga foram cerca de 77% da concentração plasmática máxima quando estudadas em 12 pacientes sem prévia exposição ao fármaco.

A variabilidade na taxa de metabolismo da ciclofosfamida em humanos é muito maior do que a observada em outras espécies. A meia-vida plasmática da droga inalterada aparentemente independe da idade, raça, sensibilidade ou resistência à droga, diagnóstico ou dose.

Excreção: No homem, uma grande proporção da dose administrada é eliminada pela urina sob a forma de metabólitos. De três metabólitos alquilantes encontrados na urina apenas um (mostarda não-nitrogenada) foi definitivamente identificado. A recuperação da radioatividade após administração de ciclofosfamida marcada por via intravenosa foi de 37 a 82%, com 20 a 45% desta quantidade relacionada à droga inalterada. A

excreção urinária total da ciclofosfamida variou de 3 a 30% da dose com a maior parte dos casos localizados na faixa superior.

Meia-vida: A ciclofosfamida administrada por via intravenosa tem uma meia-vida de aproximadamente 4 horas; no entanto, a droga e/ou seus metabólitos podem ser detectados no plasma por até 72 horas.

Ligação às proteínas plasmáticas: A ciclofosfamida não apresenta grande afinidade pelas proteínas plasmáticas. Após uma única administração de ciclofosfamida marcada a ligação observada é de $14 \pm 25\%$ e $12 \pm 5\%$ da radioatividade total em concentrações de 10 e 200 micromoles/ml respectivamente. A administração repetida aumenta a ligação. Após 5 doses de 40 mg/kg a ligação é de cerca de 56% da radioatividade plasmática.

INDICAÇÕES

O uso correto da ciclofosfamida requer diagnóstico preciso, avaliação cuidadosa da extensão anatômica da doença, conhecimento do tipo e efeitos de qualquer terapia anterior e avaliação contínua da situação geral e hematológica do paciente. É essencial que instalações clínicas e laboratoriais adequadas estejam disponíveis para monitorização dos pacientes durante o tratamento com ciclofosfamida.

O curso clínico da doença deve ser registrado em termos objetivos antes do início do tratamento. O gerenciamento cuidadoso dos pacientes recebendo ciclofosfamida auxiliará na obtenção de benefício máximo com risco mínimo.

1. Propriedades Antineoplásicas: Pacientes com indicação de cirurgia e/ou irradiação não devem ser tratados apenas com quimioterapia. A classificação seguinte é um guia para várias doenças que podem se beneficiar da quimioterapia com ciclofosfamida.

A. Desordens mieloproliferativas e linfoproliferativas freqüentemente sensíveis:

1. Linfomas malignos (Estágios III e IV, de acordo com o estadiamento de Peter).
2. Mieloma múltiplo.
3. Leucemias.
4. Mycosis fungoides (estado avançado).

Estágio I - Doença limitada a uma região anatômica (Estágio 1¹) ou duas regiões anatômicas contíguas, do mesmo lado do diafragma (Estágio 1²).

Estágio II - Doença em mais de duas regiões anatômicas ou em duas regiões contíguas do mesmo lado do diafragma.

Estágio III - Doença em ambos os lados do diafragma, mas não além do envolvimento dos linfonodos, baço e/ou anel de Waldeyer.

Estágio IV - Envolvimento da medula óssea, parênquima pulmonar, pleura, fígado, ossos, pele, rins, trato gastrointestinal; ou em qualquer tecido ou órgão em adição aos linfonodos, baço ou anel de Waldeyer.

B. Tumores malignos sólidos freqüentemente sensíveis:

1. Neuroblastoma (em pacientes com disseminação).
2. Adenocarcinoma do ovário.
3. Retinoblastoma.

C. Tumores malignos raramente sensíveis:

1. Carcinoma de mama.
2. Neoplasias malignas do pulmão.

Todos os estágios são sub-classificados em A ou B para indicar a ausência ou presença, respectivamente, de sintomas sistêmicos.

2. Propriedades imunossupressoras: A ciclofosfamida também tem sido usada no tratamento de doenças autoimunes e imunopatias não-específicas (por exemplo, granulomatose de Wegener), bem como em pacientes que apresentem síndrome nefrótica, quando estas doenças se mostram resistentes aos tratamentos convencionais de primeira e segunda linha, e para prevenção da rejeição de transplantes. A ciclofosfamida pode ser recomendada para uso no tratamento de tumores não-malignos apenas quando os benefícios ao paciente forem superiores ao risco do tratamento com a ciclofosfamida.

CONTRA-INDICAÇÕES

A ciclofosfamida está contra-indicada em casos de hipersensibilidade à droga e em pacientes com severa depressão funcional da medula óssea.

A terapia com ciclofosfamida só deve ser iniciada quatro a oito dias após cirurgia.

O uso de ciclofosfamida é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

Também não deve ser utilizado em casos de varicela e *Herpes zoster*.

Precauções e Advertências

A ciclofosfamida deve ser administrada com cuidado a pacientes com qualquer uma das seguintes condições:

- 1. Leucopenia;**
- 2. Trombocitopenia;**
- 3. Infiltração de células tumorais na medula óssea;**
- 4. Radioterapia prévia;**
- 5. Terapia prévia com outros agentes citotóxicos;**
- 6. Insuficiência hepática;**
- 7. Insuficiência renal.**

Ação sobre o integumento: É aconselhável informar os pacientes antecipadamente da possível ocorrência de alopecia, uma complicação freqüente na terapia com ciclofosfamida. O crescimento de novo cabelo pode ser esperado, embora ocasionalmente este possa ser de cor ou textura diferentes. A pele e unhas podem ficar mais escuras durante a terapia. Foi relatada a ocorrência de dermatite não-específica com o uso da ciclofosfamida.

Monitorização: Exames clínicos e hematológicos semanais devem ser realizados. Contagens de células sangüíneas totais e diferenciais e estimativa dos níveis de hemoglobina são essenciais. Muitos pacientes desenvolvem leucopenia e neutropenia durante o tratamento. As contagens de linfócitos e neutrófilos normalmente voltam ao nível normal ao término da terapia.

1. Potencial mutagênico: Pacientes, homens ou mulheres, em idade fértil devem ser alertados sobre o potencial mutagênico da ciclofosfamida. Métodos adequados de contracepção devem ser utilizados por estes pacientes, durante o tratamento e até três meses após seu término.

2. Potencial oncogênico e neoplasias secundárias: A ciclofosfamida tem atividade oncogênica em ratos e camundongos. A possibilidade desta droga apresentar potencial oncogênico em humanos submetidos a terapia imunossupressora por longo tempo deve ser considerada.

Desenvolveram-se neoplasias malignas secundárias em alguns pacientes tratados com ciclofosfamida isoladamente ou em associação com outras drogas e/ou modalidades antineoplásicas. Estas neoplasias malignas atingem com mais frequência a bexiga urinária, sendo do tipo mieloproliferativas e linfoproliferativas. Neoplasias secundárias desenvolvem-se com maior frequência em pacientes tratados com ciclofosfamida portadores de doença mieloproliferativa primária na qual processos imunes estão patologicamente envolvidos. Em alguns casos, a neoplasia secundária foi detectada vários anos após o término da terapia com ciclofosfamida. As neoplasias secundárias da bexiga geralmente ocorrem em pacientes que tenham desenvolvido cistite hemorrágica previamente (Ver “Cistite hemorrágica”).

Embora não tenha sido estabelecida uma relação causa-efeito entre a ciclofosfamida e o desenvolvimento de neoplasias malignas em humanos, a possibilidade de ocorrência deve ser considerada com base nos dados disponíveis, na avaliação risco-benefício para o uso da droga.

3. Pacientes adrenalectomizados: A ciclofosfamida é mais tóxica em cães adrenalectomizados. Assim, pode ser necessário o ajuste da dose dos esteróides de substituição e ciclofosfamida, para o paciente adrenalectomizado.

4. Cistite hemorrágica: Pode ocorrer cistite hemorrágica estéril com a administração de ciclofosfamida; esta pode ser severa e até mesmo fatal; é causada provavelmente pelos metabólitos presentes na urina. Também foram relatadas cistite não-hemorrágica e/ou fibrosa da bexiga resultantes da administração de ciclofosfamida. Células epiteliais atípicas podem ser encontradas no sedimento urinário. Ingerir grandes quantidades de líquido e urinar frequentemente ajudam a prevenir o aparecimento de cistite, mas, se esta ocorrer, é necessário interromper o tratamento com ciclofosfamida. A hematúria normalmente regride espontaneamente dentro de poucos dias após a interrupção da terapia com ciclofosfamida, mas pode persistir por vários meses. Em casos severos é necessário repor o sangue perdido. A aplicação de eletrocauterização às áreas telangiectáticas da bexiga e desvio do fluxo urinário têm sido métodos usados com sucesso no tratamento de casos persistentes. Criocirurgia também tem sido usada. (Ver também o item “Neoplasias secundárias”). Nefrotoxicidade, incluindo hemorragia e formação de coágulo na pelve renal, também foi relatada.

5. Fibrose pulmonar e Pneumonia intersticial: Fibrose pulmonar intersticial foi relatada em pacientes recebendo altas doses de ciclofosfamida por um período prolongado. Pode ocorrer pneumonia intersticial.

6. Infecções secundárias: Como a ciclofosfamida pode exercer uma ação supressora em mecanismos imunes, a interrupção ou modificação da dosagem deve ser considerada para pacientes que desenvolvem infecções por bactérias, fungos ou vírus. Isto é necessário especialmente para pacientes que recebem terapia esteroideal concomitante, uma vez que as infecções são particularmente perigosas sob estas circunstâncias.

USO NA GRAVIDEZ

A ciclofosfamida pode ser teratogênica ou causar reabsorção fetal. Não deve ser usada, portanto, durante a gravidez, a não ser em casos extremos durante a segunda metade de gestação se os benefícios potenciais superarem os possíveis riscos.

USO NA LACTAÇÃO

A ciclofosfamida é excretada no leite materno. A amamentação deve ser suspensa antes de iniciar o tratamento com ciclofosfamida.

REAÇÕES ADVERSAS

Hematopoéticas: Leucopenia é um efeito esperado e é normalmente usado como guia para a terapia. Trombocitopenia e/ou anemia podem ocorrer em alguns pacientes; estes efeitos são quase sempre reversíveis após interrupção da terapia.

Gastrointestinais: Anorexia, náuseas e vômitos são comuns e relacionados à dose e à suscetibilidade individual. Há relatos isolados de casos de colite hemorrágica, ulceração da mucosa oral e icterícia durante a terapia.

Genitourinárias: Supressão gonadal, resultando em amenorréia ou azoospermia, relatada em alguns pacientes tratados com ciclofosfamida, parece ser relacionada à dose e duração da terapia. Este efeito, possivelmente irreversível, deve ser explicado antecipadamente aos pacientes tratados com ciclofosfamida. Não se sabe até que extensão a ciclofosfamida pode afetar as gônadas pré-puberais. Fibrose do ovário seguindo à terapia com ciclofosfamida também foi relatada.

Toxicidade cardíaca: Embora uns poucos casos de disfunção cardíaca tenham sido relatadas com o uso de ciclofosfamida, nenhuma relação causal foi estabelecida. A cardiotoxicidade foi observada em alguns pacientes recebendo altas doses de ciclofosfamida de 120 a 270 mg/kg administradas por um período de poucos dias, normalmente como parte de um regime antineoplásico multi-droga intensivo ou em conjunto com transplantes. Em poucos casos com altas doses de ciclofosfamida, ocorreu insuficiência cardíaca congestiva severa e algumas vezes fatal poucos dias após a primeira dose da droga. O exame histopatológico revelou primariamente miocardite hemorrágica.

Nenhuma anormalidade cardíaca residual revelada pelo eletrocardiograma ou ecocardiograma estava presente em pacientes que passaram por episódios de toxicidade cardíaca aparente associada com altas doses de ciclofosfamida.

Há relatos de que a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina pode ser potencializada com a ciclofosfamida.

Cicatrização: A ciclofosfamida pode interferir com a cicatrização normal.

Retenção inapropriada de água: Com altas doses de ciclofosfamida há relatos de retenção inapropriada de água, resultando em hiponatremia, convulsão, e morte. O efeito é direto sobre os túbulos renais.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Barbituratos: A velocidade do metabolismo e a atividade leucopênica da ciclofosfamida são comprovadamente aumentadas pela administração crônica de altas doses de fenobarbital.

Alopurinol: Ocorre aumento da incidência de depressão da medula óssea.
Agentes antidiabéticos: Na administração conjunta de agentes antidiabéticos e ciclofosfamida ocorre potencialização do efeito hipoglicêmico.
Suxametônio: Pode ocorrer prolongamento da apnéia.
Anticoagulantes: Pode intensificar a atividade da ciclofosfamida.
Lovastatina: Pode aumentar o risco de rabdomiólise e insuficiência renal aguda em pacientes que sofreram transplante cardíaco.
Digoxina: Diminui os níveis plasmáticos da ciclofosfamida.
Citarabina: Em doses elevadas acarreta aumento em cardiomiopatia com morte subsequente.
Cloranfenicol: Pode diminuir a biotransformação hepática a metabólitos ativos.
Imunossupressores: Podem aumentar o risco de infecção e o desenvolvimento de neoplasia.

POSOLOGIA

Terapia antineoplásica: A quimioterapia com ciclofosfamida, como com outras drogas usadas na quimioterapia contra o câncer, é potencialmente perigosa e podem ocorrer complicações fatais. Recomenda-se que seja administrada apenas por médicos cientes dos riscos associados. A terapia pode ser direcionada à indução ou à manutenção de remissão.

Terapia de indução: A dose de ataque intravenosa recomendada para pacientes sem deficiências hematológicas é 40 - 50 mg/kg. Esta dose de ataque inicial total é geralmente administrada em doses divididas por um período de dois a cinco dias. Pacientes com tratamento prévio que possa comprometer a capacidade funcional da medula óssea, como radioterapia ou drogas citotóxicas e pacientes com infiltração tumoral da medula óssea, podem requerer redução da dose inicial de 1/3 a 1/2. Uma acentuada leucopenia é comumente associada às doses acima mas a recuperação inicia-se normalmente após 7 a 10 dias. A contagem de leucócitos deve ser monitorizada cuidadosamente durante a terapia de indução. Se a terapia inicial é administrada oralmente, uma dose de 1 a 5 mg/kg/dia pode ser administrada dependendo da tolerabilidade apresentada pelo paciente.

Terapia de Manutenção: Com freqüência, o tratamento quimioterápico deve ser mantido para suprimir ou retardar o crescimento neoplásico. Uma variedade de posologias tem sido usada:

1 a 5 mg/kg p.o. diariamente

10 a 15 mg/kg i.v. a cada 7 a 10 dias

3 a 5 mg/kg i.v. duas vezes por semana

A menos que a neoplasia seja anormalmente sensível à ciclofosfamida é recomendável administrar a maior dose razoavelmente tolerada pelo paciente. A contagem total de leucócitos é um bom guia objetivo para regulação da dose de manutenção. Normalmente, uma leucopenia de 3.000 a 4.000 células/mm³ pode ser mantida sem risco de infecções sérias ou outras complicações.

Terapia Imunossupressora: As doses utilizadas são da ordem de 1 a 3 mg/kg oralmente dependendo da resposta e da toxicidade.

Nota: Soluções de ciclofosfamida injetáveis podem ser aplicadas por via intravenosa, intramuscular, intraperitoneal ou intrapleurar ou podem ser infundidas por via intravenosa.

Pacientes com insuficiência renal: Como a ciclofosfamida é excretada pela urina, um ajuste de dose pode ser necessário em pacientes com insuficiência renal (ver “Farmacocinética - excreção”).

PREPARO DA SOLUÇÃO

Obtém-se uma solução isotônica de ciclofosfamida dissolvendo o conteúdo dos frascos-ampola de Genuxal (ciclofosfamida) em água para injeção na seguinte proporção:

Genuxal (ciclofosfamida)	Água para injeção
200 mg	10 mL
1000 mg	50 mL

Imediatamente após a adição do solvente estéril, o frasco-ampola deverá ser vigorosamente agitado por 30 a 60 segundos. A solução resultante deverá apresentar-se absolutamente límpida. A solução deve ser administrada imediatamente após o preparo.

Compatibilidade

Fluidos intravenosos: Diluentes estéreis tais como água para injeção, solução de dextrose para injeção (dextrose a 5%) ou solução de dextrose e cloreto de sódio para injeção (dextrose a 5% e cloreto de sódio a 0,9%).

SUPERDOSAGEM

Superdosagem aguda causa náuseas, vômitos e prostração, depressão de células brancas do sangue, alopecia e ocasionalmente cistite. Devido à imunossupressão, podem ocorrer infecções secundárias. A trombocitopenia pode levar a uma predisposição para hemorragias.

Não há um antídoto específico para uma superdosagem de ciclofosfamida. Deve-se tomar medidas para evacuar o material não absorvido do trato gastrointestinal. Deve-se prestar atenção à prevenção de infecções durante qualquer período de função deprimida da medula óssea. O tratamento de náuseas e vômitos é sintomático. A alopecia deve reverter após um período de tempo.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Genuxal pó extemporâneo injetável: USO RESTRITO EM HOSPITAIS

Lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Farm. Resp.: Bianca Puccia CRF-SP nº 29.736
Reg. MS nº 1.5082.0038

Fabricado por:

Drágea

Almirall Prodesfarma, S.A. – Barcelona – Espanha

Pó extemporâneo injetável

Baxter Oncology GmbH - Kantstrasse 2, D-33790 Halle/Westfalen, Alemanha

Embalado por:



Baxter Hospitalar Ltda.
Av. Alfredo Egídio de Souza Aranha, 100
Bloco C, 6º Andar
04726-908 - São Paulo - SP – Brasil

Tel: (11) 5694-8500
Fax: (11) 5694-8499

Baxter Oncology GmbH - Kantstrasse 2, D-33790 Halle/Westfalen, Alemanha

Importado por:

Asta Medica Oncologia Ltda., Avenida Alfredo Egidio de Souza Aranha, 100
bloco C - 6º andar - São Paulo - SP
C.N.P.J. n.º 04.216.501/0001-60

SAC - SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR

Tel.: 08000125522

baxter_oncology@baxter.com

Genuxal é marca de Baxter Healthcare S/A