

GENUXAL
(ciclofosfamida monoidratada)

Baxter Hospitalar Ltda.

Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg: embalagens com 50 comprimidos.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GENUXAL

ciclofosfamida monoidratada

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg: embalagens com 50 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação retardada de **GENUXAL** contém:

ciclofosfamida monoidratada.....53,5 mg
(equivalente a 50 mg de ciclofosfamida anidra).

Excipientes: carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, dióxido de titânio, estearato de magnésio, sacarose, lactose monoidratada, amido, dióxido de silício, gelatina, talco, glicerol, macrogol, povidona, carmelose sódica, polissorbato 20 e cera de montaglicol

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

GENUXAL é indicado para tratamento de tumores malignos sensíveis à sua ação. GENUXAL também é indicado no tratamento de doenças do sistema imunológico.

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 frequentemente sensíveis:

1. Linfomas malignos (Estágios III e IV, de acordo com o estadiamento de Peter).
2. Mieloma múltiplo.
3. Leucemias.
4. Micose fungóide (estágio 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. Neoplasias malignas sólidas frequentemente sensíveis:

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

C. Neoplasias malignas raramente sensíveis:

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

Todos os estágios são subclassificados 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.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 microsossomais 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.

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 microsossomos 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.

3. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade à droga e em pacientes com severa depressão funcional da medula óssea.

O uso de ciclofosfamida é contraindicado durante a gravidez e lactação.

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

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas e/ou lactantes.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de severa depressão funcional da medula óssea, varicela ou *Herpes zoster*.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

- Leucopenia;
- Trombocitopenia;
- Infiltração de células tumorais na medula óssea;
- Radioterapia prévia;
- Terapia prévia com outros agentes citotóxicos;
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal.

Ação sobre o integumento: É aconselhável informar os pacientes antecipadamente da possível ocorrência de alopecia, uma complicação frequente 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 sanguíneas totais e diferenciais e estimativas 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.

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.

Potencial oncogênico e neoplasias secundárias: A ciclofosfamida tem atividade oncogênica em ratos e camundongos. A possibilidade de esta droga apresentar potencial oncogênico em humanos submetidos à 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.

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 e na avaliação risco-benefício para o uso da droga.

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

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 foi relatada 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 ajuda 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 nas áreas telangiectásicas 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.

Toxicidade cardíaca: Embora poucos casos de disfunção cardíaca tenham sido relatados 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 doxorubicina pode ser potencializada com a ciclofosfamida.

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.

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 esteroidal concomitante, uma vez que as infecções são particularmente perigosas sob estas circunstâncias.

Uso Geriátrico

Dados insuficientes a partir de estudos clínicos de ciclofosfamida de linfoma maligno, mieloma múltiplo, leucemia, micose fungóide, neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma da mama estão disponíveis para pacientes com 65 anos de idade para determinar se eles respondem de forma diferente do que os pacientes mais jovens. Em dois ensaios clínicos em que a ciclofosfamida foi comparada com paclitaxel, ambos em combinação com a cisplatina, para o tratamento de carcinoma ovariano avançado, 154 (28%) dos 552 pacientes que receberam ciclofosfamida mais cisplatina tinham 65 anos ou mais. Análises dos subconjuntos (<65 versus > 65 anos), a partir desses estudos publicados, relatórios de ensaios clínicos de regimes contendo ciclofosfamida no câncer de mama e linfoma não-Hodgkin's, e experiência pós-comercialização sugerem que pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos tóxicos de ciclofosfamida. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, geralmente começando na parte de baixo da escala de dose e ajustar conforme necessário com base na resposta do paciente.

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.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento contém LACTOSE.

Atenção: Este medicamento contém SACAROSE; portanto, deve ser usado com cautela a portadores de Diabetes

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Barbituratos: A velocidade do metabolismo e a atividade leucopenia 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 apneia.

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.

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.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura entre 2°C e 8°C. Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

GENUXAL 50 MG: comprimido revestido de liberação retardada de cor branca, redondo, biconvexo, com o núcleo branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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.

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 frequência, o tratamento quimioterápico deve ser mantido para suprimir ou retardar o crescimento neoplásico. A posologia é de 1 a 5 mg/kg p.o. diariamente.

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.

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").

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Durante o tratamento com **GENUXAL** (ciclofosfamida) podem ocorrer reações desagradáveis, tais como: diminuição do número de glóbulos brancos do sangue, anemia, 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.

As reações adversas associadas com o uso de **GENUXAL** (ciclofosfamida) estão listadas em ordem decrescente de incidência. As reações mais graves estão descritas no item Advertências.

Genitourinárias: Supressão gonadal, resultando em amenorreia 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.

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.

Pele e suas estruturas: Alopecia ocorre geralmente em pacientes tratados com ciclofosfamida. O crescimento de novo cabelo pode ser esperado após o tratamento com a droga ou mesmo durante o tratamento continuado da droga, embora possa ser diferente em textura ou cor. Ocasionalmente pacientes que receberam a droga podem apresentar erupção cutânea. Pigmentação da pele e alterações nas unhas pode ocorrer. Relatos muito raros de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram recebidos durante a vigilância pós-comercialização, devido à natureza dos relatórios de eventos adversos espontâneos, uma relação causal definitiva de ciclofosfamida não foi estabelecida.

Hematopoiéticas: Leucopenia é um efeito esperado em pacientes tratados com ciclofosfamida e está relacionado com a dose da droga. Normalmente usado como guia para a terapia. Leucopenia inferior a 2000 células/mm³ desenvolve geralmente em pacientes tratados com uma dose inicial da droga e menos frequente e pacientes mantidos em doses menores. O grau de neutropenia é particularmente importante porque está relacionada com uma redução da resistência às infecções. Febre sem infecção documentada tem sido relatada em pacientes neutropênicos.

Trombocitopenia e/ou anemia podem ocorrer em alguns pacientes tratados com ciclofosfamida. Esses efeitos hematológicos geralmente podem ser revertidos através da redução da dose da droga ou por interrupção do tratamento. A recuperação da leucopenia normalmente começa em 7 a 10 dias após a interrupção da terapia.

Cistite Hemorrágica: Vide Advertências e Precauções. Ureterites hemorrágicas e necrose tubular renal foram relatadas em pacientes tratados com ciclofosfamida.

Tais lesões geralmente desaparecem após a interrupção da terapia.

Infecções secundárias: Vide Advertências e Precauções para obter informações sobre resistência do paciente reduzida a infecções.

Potencial oncogênico e neoplasias secundárias: Vide Advertências e Precauções para informações sobre potencial oncogênico e neoplasias secundárias.

Sistema Respiratório: A pneumonite intersticial tem sido relatada como parte da experiência pós-comercialização. Fibrose pulmonar intersticial tem sido relatada em pacientes recebendo altas doses de ciclofosfamida por um período prolongado.

Cicatrização: A ciclofosfamida pode interferir com a cicatrização normal.

Outros: Reações anafiláticas têm sido relatadas, a morte também tem sido relatada em associação com este evento. Possível sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes foi relatada. SIADH (síndrome da secreção inapropriada de ADH) tem sido relatada com o uso de ciclofosfamida. Mal-estar e astenia foram relatados como parte da experiência pós-comercialização.

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.

Em caso 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.

9. SUPERDOSE

Superdose 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 superdose de ciclofosfamida. Medidas devem ser tomadas 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.

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

III - DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0168
Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes
CRF-SP 10.616

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda
Rua Henri Dunant, 1.383
Torre B, 12º andar, conj 1201 e 1204 – São Paulo – SP – Brasil.
CNPJ nº 49.351.786/0001-80

Fabricado por:

Prasfarma S.L.
Barcelona – Espanha

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
Tel.: 08000125522
www.baxter.com.br

GENUXAL é marca de Baxter Healthcare S/A
Baxter é marca de Baxter International Inc.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/02/2015.



Histórico de Alterações de 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
09/02/2015	NA	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VPS	Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg: embalagens com 50 comprimidos.

GENUXAL
(ciclofosfamida monoidratada)

Baxter Hospitalar Ltda.

Pó extemporâneo (para preparação antes do uso) injetável:

Cartucho com 10 frascos-ampola de 200mg

Cartucho com 10 frascos-ampola de 1000mg

Solução injetável reconstituída.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GENUXAL

ciclofosfamida monoidratada

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável:

Cartucho com 10 frascos-ampola de 200mg

Cartucho com 10 frascos-ampola de 1000mg

Solução injetável reconstituída.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 200 mg contém:

ciclofosfamida monoidratada..... 200 mg

Cada frasco-ampola de 1000 mg contém:

ciclofosfamida monoidratada..... 1000 mg

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

GENUXAL é indicado para o tratamento de tumores malignos sensíveis a sua ação. **GENUXAL** também é indicado no tratamento de doenças do sistema imunológico.

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 frequentemente sensíveis:

1. Linfomas malignos (Estágios III e IV, de acordo com o estadiamento de Peter).

2. Mieloma múltiplo.

3. Leucemias.

4. Micose fungóide (estágio 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. Neoplasias malignas sólidas frequentemente sensíveis:

1. Neuroblastoma (em pacientes com disseminação).

2. Adenocarcinoma do ovário.

3. Retinoblastoma.

C. Neoplasias malignas raramente sensíveis:

1. Carcinoma de mama.

2. Neoplasias malignas do pulmão.

Todos os estágios são subclassificados 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.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 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 à 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 microsomos 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.

3. CONTRAINDICAÇÕES

A ciclofosfamida é contraindicada em casos de hipersensibilidade à droga e em pacientes com severa depressão funcional da medula óssea.

O uso de ciclofosfamida é contraindicado durante a gravidez e lactação.

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

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas e/ou lactantes.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de severa depressão funcional da medula óssea, varicela ou *Herpes zoster*.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

- Leucopenia;
- Trombocitopenia;
- Infiltração de células tumorais na medula óssea;
- Radioterapia prévia;
- Terapia prévia com outros agentes citotóxicos;
- Insuficiência hepática;
- Insuficiência renal.

Ação sobre o tegumento: É aconselhável informar os pacientes antecipadamente da possível ocorrência de alopecia, uma complicação frequente na terapia com ciclofosfamida. O crescimento de novo cabelo pode ser esperado, embora ocasionalmente este possa ser de cor ou textura diferente. 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 sanguíneas totais e diferenciais e a 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.

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.

Potencial oncogênico e neoplasias secundárias: A ciclofosfamida tem atividade oncogênica em ratos e camundongos. A possibilidade de esta droga apresentar potencial oncogênico em humanos submetidos à 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 nos quais os 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.

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.

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

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 foi relatada 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 ajuda 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 telangiectásicas 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.

Toxicidade cardíaca: Embora uns poucos casos de disfunção cardíaca tenham sido relatados 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 270mg/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 doxorubicina pode ser potencializada com a ciclofosfamida.

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.

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 esteroidal concomitante, uma vez que as infecções são particularmente perigosas sob estas circunstâncias.

Uso Geriátrico

Dados insuficientes a partir de estudos clínicos de ciclofosfamida de linfoma maligno, mieloma múltiplo, leucemia, micose fungóide, neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma da mama estão disponíveis para pacientes com 65 anos de idade para determinar se eles respondem de forma diferente do que os pacientes mais jovens. Em dois ensaios clínicos em que a ciclofosfamida foi comparada com paclitaxel, ambos em combinação com a cisplatina, para o tratamento de carcinoma ovariano avançado, 154 (28%) dos 552 pacientes que receberam ciclofosfamida mais cisplatina tinham 65 anos ou mais. Análises dos subconjuntos (<65 versus > 65 anos) a partir desses estudos, publicado relatórios de ensaios clínicos de regimes contendo ciclofosfamida no câncer de mama e linfoma não-Hodgkin's, e experiência pós-comercialização sugerem que pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos tóxicos ciclofosfamida. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, geralmente começando na parte de baixo da escala de dose e ajustar conforme necessário com base na resposta do paciente.

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.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Aloprinolol: 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 apneia.

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 de 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.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura inferior a 25°C. Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 36 meses a contar da data de sua fabricação.

A solução reconstituída deve ser utilizada o mais rapidamente possível. Caso não seja utilizada, após a reconstituição com solução de cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5%, a solução reconstituída permanece estável por 24 horas, sob refrigeração.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Após o preparo, válido por 24 horas, sob refrigeração.

GENUXAL é apresentado em pó branco e cristalino. Depois de preparada, a solução resultante deverá apresentar-se absolutamente límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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%).

Posologia

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

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.

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

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.

Nota: Soluções de ciclofosfamida injetáveis podem ser aplicadas por via intravenosa, intramuscular, intraperitonal ou intrapleural 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").

8. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas associadas com o uso de **GENUXAL** (ciclofosfamida) estão listadas em ordem decrescente de incidência. As reações mais graves estão descritas no item Advertências.

Genitourinárias: Supressão gonadal, resultando em amenorreia 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.

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.

Pele e suas estruturas: Alopecia ocorre geralmente em pacientes tratados com ciclofosfamida. O crescimento de novo cabelo pode ser esperado após o tratamento com a droga ou mesmo durante o tratamento continuado da droga, embora possa ser diferente em textura ou cor. Ocasionalmente, pacientes que receberam a droga podem apresentar erupção cutânea. Pigmentação da pele e alterações nas unhas pode ocorrer. Relatos muito raros de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram recebidos durante a vigilância pós-comercialização, devido à natureza dos relatórios de eventos adversos espontâneos, uma relação causal definitiva de ciclofosfamida não foi estabelecida.

Hematopoiéticas: Leucopenia é um efeito esperado em pacientes tratados com ciclofosfamida e está relacionado com a dose da droga. Normalmente usado como guia para a terapia. Leucopenia inferior a 2000 células/mm³ desenvolve geralmente em pacientes tratados com uma dose inicial da droga e menos frequente e pacientes mantidos em doses menores. O grau de neutropenia é particularmente importante porque está relacionada com uma redução da resistência às infecções. Febre sem infecção documentada tem sido relatada em pacientes neutropênicos.

Trombocitopenia e/ou anemia podem ocorrer em alguns pacientes tratados com ciclofosfamida. Esses efeitos hematológicos geralmente podem ser revertidos através da redução da dose da droga ou por interrupção do tratamento. A recuperação da leucopenia normalmente começa em 7 a 10 dias após a interrupção da terapia.

Cistite Hemorrágica: Vide Advertências e Precauções. Ureterite hemorrágica e necrose tubular renal foram relatadas em pacientes tratados com ciclofosfamida.

Tais lesões geralmente desaparecem após a interrupção da terapia.

Infecções secundárias: Vide Advertências e Precauções para obter informações sobre resistência do paciente reduzida a infecções.

Potencial oncogênico e neoplasias secundárias: Vide Advertências e Precauções para informações sobre potencial oncogênico e neoplasias secundárias.

Sistema Respiratório: A pneumonite intersticial tem sido relatada como parte da experiência pós-comercialização. Fibrose pulmonar intersticial tem sido relatada em pacientes recebendo altas doses de ciclofosfamida por um período prolongado.

Cicatrização: A ciclofosfamida pode interferir com a cicatrização normal.

Outros: Reações anafiláticas têm sido relatadas, a morte também tem sido relatada em associação com este evento. Possível sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes foi relatada. SIADH (síndrome da secreção inapropriada de ADH) tem sido relatada com o uso de ciclofosfamida. Mal-estar e astenia foram relatados como parte da experiência pós-comercialização.

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.

Em caso 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.

9. SUPERDOSE

Superdose 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 superdose de ciclofosfamida. Medidas devem ser tomadas 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.

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

III - DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0168
Farm. Resp.: Jônia Gurgel Moraes
CRF-SP 10.616

Importado por:

Baxter Hospitalar Ltda
Rua Henri Dunant, 1.383
Torre B, 12º andar, conj 1201 e 1204 – São Paulo – SP – Brasil
CNPJ nº 49.351.786/0001-80

Fabricado por: Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2, D-33790 Halle/Westfalen, Alemanha

Embalado por:

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

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor
Tel.: 08000125522
www.baxter.com.br

GENUXAL é marca de Baxter Healthcare S/A
Baxter é marca de Baxter International Inc.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/02/2015.



Histórico de Alterações de 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
09/02/2015	NA	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VPS	Pó extemporâneo (para preparação antes do uso) injetável: Cartucho com 10 frascos-ampola de 200mg Cartucho com 10 frascos-ampola de 1000mg Solução injetável reconstituída