

**GENUXAL**  
(ciclofosfamida monoidratada)

Baxter Hospitalar Ltda.

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

## 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.....53,5mg  
(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, polisorbato 20 e cera de montaglicol.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado para o uso em combinação para tratamento quimioterápico para os seguintes casos:

- Terapia adjuvante para câncer de mama após a retirada do tumor ou mastectomia (retirada da parte interna da mama);
- Terapia paliativa (tratamento de sintomas) de câncer de mama metastático (se espalha a partir do lugar onde se iniciou para outro local do corpo);
- Doenças autoimunes, com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica (inflamação do rim causada por lúpus eritematoso sistêmico (LES), uma doença do sistema imunológico) e granulomatose de Wegener (inflamação do revestimento das fossas nasais, dos seios paranasais, da garganta ou dos pulmões e pode evoluir para uma inflamação dos vasos sanguíneos de todo o organismo (vasculite generalizada) ou para uma doença renal grave).

O tratamento de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener só deve ser realizado com profissionais que tenham experiências específicas com as doenças e com Genuxal (ciclofosfamida).

**Nota: caso ocorra o aparecimento de cistite com micro ou macrohematúria, o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) deve ser interrompido até que essa condição se normalize.**

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A ciclofosfamida, que é o princípio ativo deste medicamento, interfere no crescimento de alguns tumores e, até certo ponto, com a regeneração de tecidos do organismo. Sua ação tóxica às células cancerosas é a base para seu uso terapêutico como agente antitumoral (método para tratar o câncer) e para alguns efeitos colaterais associados ao seu uso. A ciclofosfamida tem propriedades imunossupressoras (reduz a quantidade de anticorpos) e é absorvido por via oral e parenteral.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Genuxal (ciclofosfamida) é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade (alergia) conhecida à ciclofosfamida ou a qualquer um dos excipientes de Genuxal (ciclofosfamida);
- Intensa depressão de função da medula óssea (especialmente em pacientes tratados com agentes citotóxicos (substâncias tóxicas para as células) e/ou radioterapia);
- Inflamação na bexiga (cistite);
- Obstrução das vias urinárias;
- Infecções.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes portadores de intensa depressão funcional da medula óssea, obstrução das vias urinárias, cistite e infecções agudas.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante e após 6 meses de tratamento com ciclofosfamida (vide item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).**

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Genuxal (ciclofosfamida) deve ser usado com precaução em pacientes idosos e em pacientes que tenham sido previamente submetidos a radioterapia. Os pacientes com imunidade baixa, diabetes mellitus, doenças hepáticas ou doenças renais crônicas e doenças cardíacas pré-existentes também devem ser monitorados de perto. Em pacientes diabéticos, o metabolismo da glicose também deve ser cuidadosamente monitorado durante o tratamento com ciclofosfamida. Em tais situações é necessário realizar avaliação de risco *versus* o benefício esperado.

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com porfiria aguda devido ao efeito porfirogênico de ciclofosfamida.

**Mielossupressão (suspensão da produção de células do sangue), imunossupressão (redução da atividade do sistema imunológico) e infecções:**

- O tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) pode causar mielossupressão e supressão significativa da resposta imune.
- Mielossupressão induzida pela ciclofosfamida pode causar leucopenia (diminuição dos leucócitos (células de defesa do organismo)), neutropenia (diminuição dos neutrófilos (células de defesa do organismo)), trombocitopenia (diminuição das plaquetas (associado com um maior risco de sangramento)) e anemia (diminuição das hemoglobinas).
- Imunossupressão grave levou a infecções graves e até fatal. Sepses e choque séptico também foram relatados. Infecções relatadas com ciclofosfamida incluem pneumonias bem como outras infecções bacterianas, fúngicas, virais, protozoárias e infecções parasitárias.
- Infecções latentes podem ser reativadas. A reativação foi relatada em bactérias, fungos, vírus, protozoários e infecções parasitárias.
- Infecções devem ser tratadas de forma adequada.
- Profilaxia antimicrobiana pode ser indicada em certos casos de neutropenia, a critério do gerenciamento médico.
- Em caso de neutropenia febril, antibióticos e/ou antifúngicos devem ser administrados.
- A princípio, as contagens de células do sangue e das plaquetas podem diminuir mais rapidamente e o tempo necessário para recuperar pode aumentar como o aumento de doses de ciclofosfamida.
- O menor volume da contagem de células no sangue (células brancas e plaquetas) após quimioterapia são normalmente alcançados em 1 a 2 semanas de tratamento. A medula óssea recupera de forma relativamente rápida e as concentrações de células do sangue normalizam-se após cerca de 20 dias.
- Mielossupressão grave deve ser esperado especialmente em pacientes pré-tratados com e/ou quimioterapia e/ou radioterapia.
- Acompanhamento hematológico é recomendado para todos os pacientes durante o tratamento:
  - Contagem de leucócitos (células de defesa do organismo) deve ser realizada a cada dose e periodicamente durante o tratamento (intervalos de 5 a 7 dias no início do tratamento, e a cada 2 dias se a contagem cair abaixo de 3000 células/microlitro (células/mm<sup>3</sup>)). Para tratamento a longo prazo, monitoramento em intervalos de cerca de 14 dias geralmente é suficiente.
  - Contagem de plaquetas e valor de hemoglobina (células do sangue) devem ser obtidos antes de cada administração e em intervalos adequados após a administração.

**Genuxal (ciclofosfamida) não deve ser administrado em pacientes com contagem de neutrófilos menor ou igual a 1500 células/mm<sup>3</sup> e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000 células/mm<sup>3</sup>.**

#### **Trato urinário e toxicidade renal**

- Cistite hemorrágica (infecção na bexiga com sangramento), pielitis (inflamação da pelve), uretrites (inflamação da uretra) e hematúria (presença de sangue na urina) foram relatados com ciclofosfamida. Ulceração na bexiga (lesão da bexiga), necrose (morte do tecido), fibrose, contratura (contração errada do músculo) e neoplasia (câncer) secundária podem se desenvolver.
- Urotoxicidade pode determinar a interrupção do tratamento.
- Cistectomia (remoção cirúrgica de parte da bexiga) poderá ser necessária devido à fibrose, sangramento e/ou malignidades secundárias.
- Casos fatais de urotoxicidade foram reportados.

- O surgimento da urotoxicidade pode ocorrer em curtos ou longos períodos como uso de Genuxal. Cistite hemorrágica (infecção na bexiga com sangramento) foi relatada após dose única de ciclofosfamida.
- Radiações passadas ou concomitantes, ou tratamento concomitante com bussulfano podem aumentar o risco de cistite hemorrágica (infecção na bexiga com sangramento) induzida pela ciclofosfamida.
- Cistites (infecção na bexiga), no geral, não apresentam bactérias, porém uma colonização secundária de bactérias pode ocorrer.  
Antes de iniciar o tratamento, é necessário eliminar ou corrigir obstruções do trato urinário (vide item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?).
- Sedimentos urinários (depósitos na urina) devem ser checados regularmente para verificar a presença de eritrócitos (células do sangue) e outros sinais de urotoxicidade/ nefrotoxicidade (toxicidade dos rins/renal).
- O tratamento adequado com mesna e/ou hidratação forte para forçar a diurese (saída de líquido do organismo pela urina) pode reduzir significativamente a frequência e a gravidade da toxicidade da bexiga. É importante assegurar que os pacientes esvaziem a bexiga em intervalos regulares.
- A hematúria (presença de sangue na urina), geralmente se resolve em poucos dias após a parada do tratamento com ciclofosfamida, porém pode persistir. Em casos de desenvolvimento de cistite (infecção na bexiga), com micro ou macro hematúria (pouco ou muita presença de sangue na urina), durante o tratamento, o mesmo deverá ser descontinuado até a normalização.
- A ciclofosfamida também foi associada com nefrotoxicidade (toxicidade dos rins/renal), incluindo necrose tubular (morte do tecido).
- A hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue) foi associada ao aumento da água corporal total, intoxicação aguda de água, e uma síndrome semelhante à SIADH (síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético) foram relatadas em associação com a administração de ciclofosfamida. Casos fatais foram relatados.

#### **Cardiotoxicidade: uso em pacientes com doenças cardíacas**

- Miocardite (inflamação do miocárdio – músculo presente no coração) e miopericardite (inflamação do pericárdio – membrana que reveste o coração), que podem estar acompanhadas por tamponamento cardíaco (acúmulo de líquido no pericárdio – membrana que reveste o coração) e derrame pericárdico (acúmulo de líquido anormal nas membranas pericárdicas – conjunto de membranas que revestem o coração) foram reportadas em terapias com ciclofosfamida e levaram a casos graves, e às vezes fatais de Insuficiência Cardíaca Congestiva.
- Exames histopatológicos mostraram hemorragia (sangramento) no miocárdio (músculo presente no coração), hemopericárdio (sangramento no pericárdio) e necrose miocárdica (morte do miocárdio).
- Toxicidade cardíaca aguda foram reportadas com dose única, com dosagem menor que 20 mg/kg de ciclofosfamida.
- Após a exposição a regimes de tratamento que incluem ciclofosfamida, arritmias supraventriculares (alteração na frequência (batimentos) cardíaca) (incluindo a fibrilação atrial e flutter) bem como arritmias ventriculares (alteração na frequência (batimentos) cardíaca), incluindo prolongamento do intervalo QT grave associada a taquicardias ventriculares foram relatadas em pacientes com ou sem outros sinais de cardiotoxicidade.
- O risco de cardiotoxicidade pelo uso de ciclofosfamida pode ser aumentado, por exemplo, com uma sequência de doses elevadas de ciclofosfamida, em pacientes com idade avançada, e em pacientes com tratamento prévio da região cardíaca e/ou tratamento anterior ou concomitante com outros agentes cardiotoxicos.
- Precauções particulares são necessárias em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade e em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes.

#### **Toxicidade Pulmonar**

- Pneumonite (inflamação do pulmão) e fibrose pulmonar (doença respiratória crônica, causada pela formação excessiva de tecido conjuntivo) foram reportadas durante e após o tratamento com ciclofosfamida. Doença pulmonar veno oclusiva (doença pulmonar que causa obstrução dos vasos sanguíneos) e outras formas de toxicidade pulmonar (incapacidade respiratória) foram relatadas. Toxicidade pulmonar levando à falência respiratória foi reportada.
- Embora a incidência de toxicidade pulmonar associada à ciclofosfamida é baixa, o prognóstico para pacientes afetados é escasso.
- Demora no surgimento da pneumonite (inflamação do pulmão) (após 6 meses da iniciação do tratamento com ciclofosfamida) está associada, particularmente, com a alta taxa de mortalidade. Pneumonite (inflamação do pulmão) pode se desenvolver após anos de tratamento com ciclofosfamida.

- Toxicidade pulmonar aguda foi reportada após dose única de ciclofosfamida.

### **Malignidades Secundárias**

- Como todas as terapias citotóxicas, tratamento com ciclofosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores com sequelas.
- Existe um risco aumentado de câncer do trato urinário e alterações mielodisplásicas, em alguns casos, progredindo para leucemias agudas. Outras neoplasias relatadas após uso de ciclofosfamida ou regimes de tratamento com ciclofosfamida incluem linfomas, cânceres de tireoide e sarcomas.
- Em alguns casos, o desenvolvimento das malignidades secundárias ocorre vários anos após a interrupção do tratamento com a ciclofosfamida. As malignidades foram relatadas também após exposição no útero.
- O risco de câncer de bexiga pode ser reduzido acentuadamente, através da prevenção da cistite hemorrágica.

### **Doença hepática veno oclusiva**

- Doença hepática veno oclusiva (doença no fígado que causa obstrução dos vasos sanguíneos) foi relatada em pacientes durante o tratamento com a ciclofosfamida.
- Terapia citorredutora, em preparação para o transplante de medula óssea que consiste em ciclofosfamida em combinação com irradiação de corpo inteiro, busulfano ou outros agentes tem provado ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença hepática veno oclusiva (doença no fígado que causa obstrução dos vasos sanguíneos). Depois da terapia citorredutora, a síndrome clínica se desenvolve tipicamente, no período de 1 a 2 semanas após o transplante e é caracterizada por ganho de peso súbita, hepatomegalia dolorosa (aumento no tamanho do fígado), ascite e hiperbilirrubinemia (aumento na produção de bilirrubina) /icterícia (coloração amarelada da pele, geralmente ligada a problemas no fígado).
- Entretanto, para a doença hepática veno oclusiva (doença no fígado que causa obstrução dos vasos sanguíneos) foi relatado o desenvolvimento gradual em pacientes que receberam baixas doses imunosupressoras de ciclofosfamida, por longos períodos de tempo.
- Como complicação da doença hepática veno oclusiva (doença no fígado que causa obstrução dos vasos sanguíneos) pode ocorrer o desenvolvimento da síndrome hepatorenal (síndrome envolvendo rins e fígado) e falência múltipla dos órgãos (perda de funcionamento e/ou morte dos órgãos). Existem relatos de casos de doença hepática veno oclusiva (doença no fígado que causa obstrução dos vasos sanguíneos) associadas ao uso da ciclofosfamida com desfechos fatais.
- Fatores associados como aumento do risco de desenvolvimento de doença hepática veno oclusiva (doença no fígado que causa obstrução dos vasos sanguíneos) em associação com altas doses de terapia citorredutora, incluem:
  - Danos hepáticos (fígado) pré-existent;
  - Tratamento prévio com radiação na região do abdômen;
  - Baixas pontuações de desempenho.

### **Genotoxicidade (toxicidade genética)**

- A ciclofosfamida é genotóxica (causa danos ao material genético) e mutagênica (provoca mutações no material genético), afeta células somáticas germinativas femininas e masculinas (células responsáveis pela reprodução humana). Assim, as mulheres não devem engravidar e os homens não devem conceber filho durante o tratamento com ciclofosfamida.
- Adicionalmente, os homens não devem, sob quaisquer circunstâncias, conceber uma criança nos primeiros 6 meses após o final do tratamento.
- Estudos realizados com animais indicam que a exposição dos oócitos (célula reprodutiva feminina que não atingiu a maturidade) durante o desenvolvimento folicular pode resultar na diminuição da taxa de implantação do zigoto (célula fecundada pelos gametas femininos e masculinos) e de gravidez viável, e pode aumentar o risco de má formação. Esse efeito deve ser considerado se a reprodução assistida ou a gravidez planejada após a descontinuação da terapia com ciclofosfamida. A duração exata do desenvolvimento folicular em humanos é desconhecida, porém podem ser maiores que 12 meses.
- Para atividades sexuais, homens e mulheres devem usar métodos contraceptivos efetivos durante esse período.

### **Efeitos na fertilidade**

- A ciclofosfamida interfere na oogênese (processo biológico de formação das células reprodutivas femininas) e na espermatogênese (processo biológico de formação das células reprodutivas masculinas). Pode causar esterilidade (incapacidade de conceber um filho) em ambos os sexos.
- O desenvolvimento da esterilidade (incapacidade de conceber um filho) parece depender da dose de ciclofosfamida, da duração do tratamento, e do estado da função das gônadas (órgão de produção das células reprodutivas) no momento do tratamento.
- A esterilidade (incapacidade de conceber um filho) induzida pelo uso de ciclofosfamida pode ser irreversível em alguns pacientes.

#### Pacientes do sexo feminino

- Amenorreia (ausência de menstruação) transitória ou permanente, associada à diminuição de estrogênio (hormônio feminino) e aumento da secreção de gonadotrofina (hormônio) desenvolve-se em uma proporção significativa de mulheres tratadas com ciclofosfamida.
- Para mulheres em idade avançada, a amenorreia (ausência de menstruação) pode ser permanente.
- Oligomenorreia (menstruação com frequência anormal) também foi associada ao tratamento com a ciclofosfamida.
- Meninas tratadas com ciclofosfamida durante a puberdade geralmente desenvolvem características sexuais secundárias e normalmente têm menstruação regular.
- Meninas tratadas com ciclofosfamida durante a puberdade podem conceber filhos.
- Meninas tratadas com ciclofosfamida que mantiveram a função ovariana após completar o tratamento estão em risco maior de desenvolvimento de menopausa prematura (cessação da menstruação antes da idade de 40 anos).

#### Pacientes do sexo masculino

- Homens que estão sendo tratados com ciclofosfamida são aconselhados a procurar orientação sobre conservação de esperma antes de iniciar o tratamento com a ciclofosfamida.
- Homens tratados com ciclofosfamida podem desenvolver oligospermia (baixa concentração de espermatozoides no sêmen) ou azoospermia (ausência de espermatozoides no sêmen), que normalmente são associados com o aumento de secreção de gonadotropina (hormônio), porém com secreção normal de testosterona (hormônio masculino).
- A potência e a libido sexual (desejo sexual) continuaram intactas para esses pacientes.
- Meninos tratados com ciclofosfamida durante a puberdade normalmente desenvolvem características sexuais secundárias, porém podem ter oligospermia (baixa concentração de espermatozoides no sêmen) ou azoospermia (ausência de espermatozoides no sêmen).
- Algum grau de atrofia testicular (diminuição dos testículos) pode ocorrer.
- Azoospermia (ausência de espermatozoides no sêmen) induzida pelo uso de ciclofosfamida é reversível em alguns pacientes, porém a reversibilidade pode não ocorrer por vários anos após a interrupção da terapia.
- Homens estéreis (incapacidade de conceber um filho) temporariamente pelo uso da ciclofosfamida, tiveram filhos posteriormente.

#### **Reações anafiláticas, sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes**

- Reações anafiláticas (reações alérgicas) incluindo respostas fatais foram reportadas como uso associado a ciclofosfamida.
- Possíveis reações de sensibilidade cruzada (reação alérgica) com outros agentes alquilantes foram relatadas.

#### **Prejuízo na cicatrização de feridas**

- A ciclofosfamida pode afetar o processo de cicatrização de feridas.

#### **Pele e Unhas**

- Erupção cutânea, dermatite não específica, pigmentação da pele e alterações na coloração das unhas podem ocorrer em pacientes sob tratamento com ciclofosfamida.

#### **Alopecia**

- Alopecia (queda/perda de cabelo e/ou pêlos) foi relatada e pode ser acentuada como o aumento da dose do tratamento.
- Alopecia (queda/perda de cabelo e/ou pêlos) pode progredir para perda total de cabelo;



- O crescimento do cabelo é esperado após o tratamento como medicamento ou até mesmo durante a descontinuação do tratamento, porém pode crescer com textura e coloração diferente.

**Náuseas e vômitos**

- A administração de ciclofosfamida pode causar náuseas e vômitos.
- Diretrizes atuais sobre o uso de antieméticos para prevenção e alívio das náuseas e vômitos devem ser consideradas.
- O consumo de álcool pode aumentar a indução de náuseas e vômitos pela ciclofosfamida.

**Estomatite (inflamação do estômago)**

- A administração de ciclofosfamida pode causar estomatite (mucosite oral, inflamação da parte interna da boca).
- Diretrizes atuais sobre medidas de prevenção e alívio da estomatite (inflamação do estômago) devem ser consideradas.

**Injeções paravenosas**

- Os efeitos citotóxicos (substâncias tóxicas para as células) da ciclofosfamida ocorrem apenas após a ativação, que ocorre principalmente no fígado. Assim, o risco de lesão no tecido por uma injeção paravenosa acidental é baixo.
- Em caso de administração acidental de injeção paravenosa de ciclofosfamida, a infusão deverá ser interrompida imediatamente e a solução extravascular de ciclofosfamida deverá ser aspirada com uma agulha no local. Outras medidas devem ser instituídas, se apropriadas.

**Uso em pacientes adrenalectomizados (remoção cirúrgica das glândulas adrenais)**

Os pacientes com insuficiência adrenal podem requerer um aumento na dose de substituição de corticoides quando expostos a estresses de toxicidades, como a ciclofosfamida ou outros medicamentos citotóxicos.

A dose de ciclofosfamida deve ser reduzida em pacientes com problemas na função renal ou hepática.

O uso da ciclofosfamida como tratamento primário para o transplante de medula óssea, somente deve ser realizada em clínicas hematológicas – oncológicas que possuam experiência e instalações apropriadas para realizar um transplante de medula óssea alogênica.

**Para comprimidos de Genuxal (ciclofosfamida)**

Pacientes com intolerância hereditária rara a lactose, má absorção de glicose – galactose, deficiência de sucrose – isomaltase, intolerância a galactose, deficiência de lactose ou glicose – galactose má absorção não deve fazer uso do Genuxal (ciclofosfamida).

**Monitorização**

Exames clínicos e hematológicos semanais devem ser realizados. Contagens de células sanguíneas totais e diferenciais e estimativa dos níveis de hemoglobina são essenciais. Muitos pacientes desenvolvem leucopenia (diminuição dos leucócitos) e neutropenia (diminuição dos neutrófilos) durante o tratamento. As contagens de linfócitos e neutrófilos (células de defesa do organismo) normalmente voltam ao nível normal ao término da terapia se a contagem de leucócitos for inferior a 3000/mm<sup>3</sup>, a contagem deve ser feita de 2 em 2 dias; e em algumas circunstâncias pode ser necessário controle diário. Se os sinais de mielosupressão são evidentes, é recomendada a contagem de plaquetas e células vermelhas.

**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 e

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 (infecção na bexiga com sangramento) 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.

#### **Uso em Pacientes idosos**

Pacientes idosos podem ser mais suscetíveis aos efeitos tóxicos da ciclofosfamida. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, começando na parte de baixo da escala de dose e ajustar conforme necessário com base na resposta do paciente.

#### **Uso na gravidez**

O tratamento com ciclofosfamida pode causar má formação no feto. A ciclofosfamida não deve ser usada durante a gravidez.

Se o tratamento for indicado durante o primeiro trimestre da gravidez para proteger a vida do paciente, é necessário aconselhamento médico sobre o risco potencial ao feto e a interrupção da gravidez é obrigatória.

Após o primeiro trimestre da gravidez, se a terapia for urgente e não pode ser adiada e o paciente não deseja interromper a gravidez, a quimioterapia deve ser realizada somente após informar ao paciente o risco de anomalias que o tratamento com ciclofosfamida pode causar no feto.

**As mulheres não devem engravidar durante e 6 meses após o tratamento com ciclofosfamida.**

#### **Categoria “X” de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### **Uso na lactação**

A ciclofosfamida é excretada no leite materno. Não é permitido amamentação durante o tratamento com ciclofosfamida.

#### **Fertilidade**

Pacientes do sexo masculino e feminino devem usar contraceptivos durante e até pelos 6 meses após o fim do tratamento, para evitar a gravidez.

#### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Este medicamento pode causar efeitos colaterais tais como náuseas, vômitos, fraqueza, possíveis efeitos circulatórios associados, tontura, visão turva e/ou deficiência visual. A decisão para que pacientes tratados com ciclofosfamida possam operar ou dirigir máquinas deve ser realizada pelo médico com análise de caso a caso. Isto se aplica em particular, em conjunção como álcool.

#### **Interações medicamentosas:**

Coadministração planejada ou administração sequencial de outras substâncias ou tratamento que possam aumentar a probabilidade ou a gravidade dos efeitos tóxicos (por meio de interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas) requer cuidadosa avaliação individual do benefício esperado em relação aos riscos. Os pacientes que recebem tais combinações devem ser cuidadosamente monitorados para sinais de toxicidade e para permitir uma intervenção rápida.

Para pacientes tratados com ciclofosfamida e agentes que reduzem a sua ativação devem ser monitorados por um potencial de redução de eficácia terapêutica e a necessidade de ajuste de dose. Em geral os pacientes devem ser monitorados para o aumento/redução da eficácia terapêutica e/ou um aumento da frequência e gravidade dos efeitos secundários da interação da substância. Pode ser necessário ajuste de dose.

#### **Interações com efeito negativo sobre as propriedades farmacocinéticas da ciclofosfamida e de seu metabólito**

A ativação reduzida da ciclofosfamida pode reduzir a eficácia do tratamento com ciclofosfamida. As substâncias que reduzam a ativação da ciclofosfamida e por consequência reduzam a eficácia do tratamento são:

- Aprepitant;
- Bupropiona;



- Bussulfano: além da ativação reduzida da ciclofosfamida, foi relatado que a depuração de ciclofosfamida teve redução e a meia-vida foi prolongada em pacientes que receberam doses elevadas em menos de 24 horas depois de doses elevadas de bussulfano;
- Cloranfenicol;
- Ciprofloxacino: além da ativação reduzida (utilizada para o condicionamento prévio para transplante de medula óssea), foi relatado uma recaída subjacente quando o ciprofloxacino foi administrado antes do tratamento com ciclofosfamida);
- Fluconazol;
- Itraconazol;
- Prasugrel;
- Sulfonamida;
- Thiotepa: inibição da bioativação de ciclofosfamida por thiotepa em regime de altas doses de quimioterapia foi avaliado quando a thiotepa foi administrada uma hora antes da ciclofosfamida.

**Concentrações elevadas de metabólitos citotóxicos resultam em um aumento da frequência e da gravidade dos efeitos secundários e podem ocorrer devido à associação com os seguintes agentes**

- Alopurinol;
- Hidrato de cloral;
- Cimetidina;
- Disulfiram;
- Gliceraldeído;
- Indutores de enzimas hepáticas humanas microsossomais extra-hepáticas (por exemplo, enzima do citocromo P450) pode aumentar a concentração de metabólitos citotóxicos (substâncias tóxicas para as células): o potencial de indução enzimático microsossomal e extra-hepática devem ser considerados em casos de tratamento prévio ou concomitante com substâncias conhecidas por induzir um aumento da atividade de tais enzimas, como a rifampicina, o fenobarbital, a carbamazepina, fenitoína, erva de São João e corticosteróides.
- Inibidores da protease: As utilizações concomitantes de inibidores de protease podem aumentar a concentração de metabólitos citotóxicos. A utilização de regimes baseados em inibidores de protease foi encontrada para ser associada com maior incidência de infecção e de neutropenia em pacientes que recebem ciclofosfamida.

**Ondansetrona**

Houve relatos de interação farmacocinética entre ondansetrona e altas doses de ciclofosfamida, resultando em diminuição da eficácia de ciclofosfamida.

**Interações farmacodinâmicas e interações de mecanismo desconhecido que afetam negativamente o uso de ciclofosfamida**

Combinado ou uso sequencial de ciclofosfamida e outros agentes com toxicidade similar, podem causar efeitos tóxicos.

**Aumento da hematotoxicidade e/ou imunossupressão (redução da atividade ou eficiência do sistema imunológico) podem ser resultados do uso de ciclofosfamida combinado com:**

- Inibidores de ECA (inibição da enzima conversora de angiotensina): Podem causar leucopenia (diminuição dos leucócitos);
- Natalizumab;
- Paclitaxel: aumento de hematotoxicidade (toxicidade no sangue) foi reportado quando administrado com ciclofosfamida após infusão de paclitaxel;
- Diuréticos tiazídicos;
- Zidovudina.

**Aumento da cardiotoxicidade (toxicidade cardíaca) pode ser resultado do uso de ciclofosfamida combinado com:**

- Antraciclina;
- Citarabina;
- Pentostatina;
- Radioterapia na região cardíaca;
- Trastuzumab.

**Toxicidade pulmonar aumentada pode ser resultado do uso de ciclofosfamida combinado com:**

- Amiodarona;

- G-CSF, GM-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos): os relatórios sugerem um aumento do risco de toxicidade pulmonar em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica com ciclofosfamida e G-CSF, GM-CSF.

**Aumento da nefrotoxicidade pode ser resultado do uso de ciclofosfamida combinado com:**

- Anfotericina B
- Indometacina: aguda intoxicação por água foi relatada como uso concomitante de indometacina;

**Aumento de outras toxicidades:**

- Azatioprina: aumento do risco de hepatotoxicidade (necrose hepática);
- Bussulfano: aumento da incidência de veno-oclusão hepática e mucosite (inflamação da parte interna da boca).
- Inibidores de protease: aumento da incidência de mucosite (inflamação da parte interna da boca);
- Alopurinol e hidroclorotiazida: intensificação de efeito mielosupressor;

**Outras interações:**

**Álcool**

Redução da atividade antitumoral foi observada em animais portadores de tumor durante o consumo de álcool e concomitante com baixa dose de ciclofosfamida oral. Em alguns pacientes o álcool pode aumentar náuseas e vômitos induzidos pela ciclofosfamida.

**Pacientes sob tratamento com ciclofosfamida não devem ingerir bebidas alcoólicas.**

**Etanercept**

Em pacientes com granulomatose de Wegener (doença autoimune), a adição de etanercept ao tratamento padrão com ciclofosfamida foi associada a uma maior incidência de tumores sólidos não cutâneos.

**Metronidazol**

Encefalopatia (inflamação do cérebro) aguda foi relatada em um paciente recebendo ciclofosfamida e metronidazol. Associação causal não é clara.

Em um estudo animal a combinação de ciclofosfamida com metronidazol foi associada com o aumento da toxicidade de ciclofosfamida.

**Tamoxifeno:**

O uso concomitante de tamoxifeno durante a quimioterapia pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas.

**Interações que afetam a farmacocinética e ação de outras substâncias:**

**Bupropiona**

A ciclofosfamida metabolizada por CYP2B6 (enzima do fígado) pode inibir o metabolismo de bupropiona. A ativação de bupropiona pode ser reduzida, resultando na diminuição de eficácia.

**Cumarinas**

Aumento (aumento do risco de hemorragia) ou diminuição (diminuição da anticoagulação) de varfarina tiveram efeitos relatados em pacientes que receberam varfarina e ciclofosfamida.

**Ciclosporina**

Concentrações séricas mais baixas de ciclosporina foram observadas em pacientes que receberam uma combinação de ciclofosfamida a ciclosporina do que em pacientes que receberam apenas ciclosporina.

**Relaxantes musculares despolarizantes**

O tratamento com ciclofosfamida provoca uma inibição marcada e persistente da atividade da colinesterase (enzima). Este pode prolongar o bloqueio muscular produzido pela succinilcolina. Apnéia prolongada pode ocorrer com administração de relaxantes musculares despolarizantes (ex: succinilcolina). Se um paciente tiver sido tratado com ciclofosfamida 10 dias antes de receber a anestesia geral, o anestesiológico deve ser alertado.

**Digoxina, beta-acetildigoxina**

Tratamento citotóxico foi relatado como prejudicial à absorção de comprimidos de digoxina e beta-acetildigoxina (medicamentos utilizados no tratamento de insuficiências cardíacas congestivas) no intestino, o que resulta na diminuição da eficácia terapêutica.

**Vacinas**

Os efeitos imunossupressores (redução da atividade ou eficiência do sistema imunológico) da ciclofosfamida podem ser esperados para reduzir a resposta para vacinação. A utilização de vacinas pode levar a uma infecção relacionada com a vacina.

**Sulfonilureias**

O efeito redutor de glicose no sangue pode ser intensificado se sulfonilureia for administrado em paralelo.

**Verapamil**

**O tratamento citotóxico com ciclofosfamida pode prejudicar a absorção intestinal do verapamil.**

**Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao médico se está amamentando.**

**É importante que você mantenha uma lista escrita de todos os medicamentos sob prescrição médica e sem prescrição que você está tomando, bem como quaisquer produtos, tais como vitaminas, minerais ou outros suplementos dietéticos. Você deve trazer esta lista com você cada vez que visitar o médico ou se você está internado em um hospital. Esta lista também é uma informação importante para levar com você em caso de emergência.**

**AVISO: este medicamento pode provocar uma diminuição acentuada do número de células do sangue em sua medula óssea. Isso aumenta o risco para o desenvolvimento de infecções graves. Você deve medir sua temperatura corporal periodicamente, e informar imediatamente seu médico de ocorrência de febre. A ciclofosfamida também pode causar danos nos pulmões, mesmo anos após o tratamento. O dano pulmonar pode causar morte. Informe seu médico se você tem ou já teve doença de pulmão.**

**Pacientes em tratamento com ciclofosfamida podem desenvolver pneumonite (inflamação do pulmão) não infecciosa, entre em contato com seu médico imediatamente em caso de aparecimento ou agravamento de falta de ar, tosse, inchaço dos tornozelos/pernas, palpitações, aumento de peso repentino, tontura ou perda de consciência.**

**Este medicamento contém LACTOSE.**

**Atenção: este medicamento contém SACAROSE; portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

**5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE 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 fabricação.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Genuxal (ciclofosfamida) 50 MG: comprimido revestido de liberação retardada de cor branca, redondo, biconvexo, como núcleo branco.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

### Posologia

**Terapia adjuvante de câncer de mama e terapia paliativa de câncer de mama metastático (aquele que se espalhou a partir do lugar onde se iniciou para outro local do corpo):**

Protocolo CMF “Típico” por 6 ciclos: 100 mg/m<sup>2</sup> área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida oral, administrada no ciclo de 1 a 14 dias de tratamento em combinação com metotrexato e 5-fluorouracilo, repetir o ciclo a cada 4 semanas de terapia.

**Doenças autoimunes, com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica:**

Uso diário de 1 a 2 mg/kg. A mesma recomendação de dosagem se aplica para pulso terapia oral correspondente à administração i.v. (intravenosa) inicialmente 500 a 1.000 mg/m<sup>2</sup> área superfície corpórea (ASC).

**Granulomatose de Wegener (inflamação do revestimento das fossas nasais, dos seios paranasais, da garganta ou dos pulmões e pode evoluir para uma inflamação dos vasos sanguíneos de todo o organismo (vasculite generalizada):**

A terapia convencional para granulomatose de Wegener consiste em prednisona 1 mg/kg/dia por 4 a 6 semanas, seguida de retirada lenta (2,5 mg por semana ou a cada quinze dias), contemplando-se a retirada em 6 meses, associada à ciclofosfamida na dose de 2-3 mg/kg/dia, ajustando-se a dose de acordo com a contagem de linfócitos (mantido ao redor de 1.000 células/mm<sup>3</sup>). A ciclofosfamida deverá ser retirada um ano após a remissão da doença.

**Nota:** em pacientes confiáveis a terapia de pulso de alta dose oral geralmente pode ser realizada fora do hospital. No entanto, altas doses só devem ser tomadas em casa, se uma pessoa competente estiver presente (incluindo, por um tempo mais longo após a administração do medicamento) e deve ser tomado nos dias do tratamento médico ou se um representante informar que pode ser alcançado em todos os momentos, se necessário.

**Pacientes com insuficiência hepática (grave deterioração do fígado):**

Pacientes com insuficiência hepática grave (grave deterioração do fígado) pode estar associada à diminuição da ativação de ciclofosfamida. Isto pode alterar a eficácia do tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) e deve ser considerado ao selecionar a dose e interpretação da resposta à dose selecionada. Na presença de insuficiência hepática (grave deterioração do fígado), a redução da dose em 25% é uma recomendação comum para níveis séricos de bilirrubina de 3,1 para 5 mg/100mL.

**Pacientes com insuficiência renal:**

Pacientes com insuficiência renal, particularmente em pacientes com insuficiência renal grave (incapacidade dos rins de filtrar o sangue), a diminuição da excreção renal pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de ciclofosfamida e seus metabólitos. Isto pode resultar em um aumento de toxicidade e devem ser considerados quando se determina a dosagem para os pacientes. Na presença de insuficiência renal, a redução da dose em 50% é recomendada para taxas de filtração glomerular inferior a 10 mL por minuto.

A ciclofosfamida e seus metabólitos são dialisáveis, embora possam existir diferenças na depuração, dependendo do sistema de dialise a ser utilizado. Em pacientes que necessitam de dialise, o tempo entre a administração de Genuxal (ciclofosfamida) e a dialise deve ser considerado (Vide item Farmacocinética – excreção).

**Recomendações para a redução da dose na presença de mielossupressão:**

Contagem de leucócitos [μL]	Contagem de plaquetas [μL]	
> 4.000	> 100.000	100 % da dose proposta
4.000 - 2.500	100.000 - 50.000	50 % da dose proposta
< 2.500	< 50.000	Adiantamento até a normalização ou decisão individual

**População geriátrica:**

Em pacientes idosos o uso de Genuxal (ciclofosfamida) deve ser realizado com precaução especial devido a maior frequência de diminuição das funções hepáticas (fígado), renal (rim), cardíaca (coração) ou outras doenças

concomitantes e/ou tratamento concomitante. É recomendado monitoramento maior para os efeitos tóxicos e ajuste de dose se necessário.

### **Modo de uso**

A administração de Genuxal (ciclofosfamida) só deve ser realizada por ou sob supervisão de médicos com experiência em oncologia/reumatologia.

A dose e a duração do tratamento e intervalos de tratamento baseiam-se na respectiva indicação terapêutica e o regime de combinação de tratamento depende da função do órgão e do estado geral de saúde do paciente, bem como parâmetros laboratoriais (contagens de células do sangue).

Quando utilizado em combinação com outros agentes citotóxicos (substâncias tóxicas para as células), com níveis semelhantes de toxicidade, pode ser necessário reduzir a dose ou aumentar os intervalos sem tratamento.

A utilização de substância que estimulam a hematopoese pode ser considerada para reduzir os riscos de complicações mielosupressoras e/ou facilitar a administração das doses necessárias.

Qualquer obstrução do trato urinário, inflamação de bexiga, infecções e desequilíbrio eletrolítico devem ser descartados e/ou tratada com sucesso antes de iniciar o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida).

Durante ou imediatamente após a administração de Genuxal (ciclofosfamida), os pacientes devem tomar ou receber infusões com quantidades adequadas de fluidos para induzir a diurese e assim reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Portanto, a ciclofosfamida deve ser administrada no período da manhã, e quantidades adequadas de líquidos devem ser ingeridos antes, durante e imediatamente após a administração. Os pacientes devem ter o cuidado de esvaziar a bexiga em intervalos regulares.

**Pacientes não devem ingerir a fruta toranja (também conhecida como grapefruit) ou suco que contenha toranja, pois isso pode reduzir a eficácia da ciclofosfamida.**

Durante o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) devem ser realizados exames laboratoriais de sangue (contagem de células) e urina (sedimento urinário). O estado clínico do paciente deve ser monitorado regularmente.

É importante assegurar que os agentes antieméticos são administrados em tempo devido e que a higiene bucal deve ser mantida.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros.**

**O seu médico poderá atrasar o seu tratamento ou ajustar a sua dose se você apresentar alguns efeitos colaterais. É importante que você informe ao seu médico como você está se sentindo durante o tratamento com ciclofosfamida.**

### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

**Em caso de dúvidas, procure a orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

As reações adversas observadas podem ser de diferente intensidade, dependendo da sensibilidade individual, tipo da doença e dose administrada, requer uma medicação prévia e concomitantemente adequada.

Durante o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) podem ocorrer reações desagradáveis, tais como: mielossupressão, imunossupressão e infecções, toxicidade urinária e renal, cardiotoxicidade (doenças cardíacas) toxicidade pulmonar, malignidades secundárias, doença hepática veno oclusiva, genotoxicidade, efeitos na fertilidade, reações anafiláticas, sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes, prejuízo na cicatrização de

feridas, alopecia, náusea, vômitos e estomatite, para mais informações vide item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO.

As reações adversas associadas como uso de Genuxal (ciclofosfamida) estão listadas em ordem decrescente de incidência. As reações mais graves estão descritas no item O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO.

**As reações adversas associadas com a administração de Genuxal (ciclofosfamida) injetável ou oral estão apresentadas na tabela de Reações Adversas a seguir:**

Muito comum: ( $\geq 1/10$ )	Comum: ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Incomum: ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Rara: ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Muito rara: ( $< 1/10.000$ )	
Desconhecido: As frequências não podem ser estimadas com os dados disponíveis.	

Reações adversas		
	Efeitos colaterais	Frequência
Infecções e Infestações	Infecção <sup>1</sup>	Comum
	Pneumonias (inflamação do pulmão) <sup>2</sup>	Incomum
	Sepse (infecção geral e grave do organismo) <sup>1</sup>	Incomum
	Choque séptico (infecção generalizada)	Muito rara
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Tumor secundário <sup>4</sup>	Rara
	Leucemia aguda (doença maligna dos leucócitos) Síndrome mielodisplásica (grupo de doenças do sangue)	Rara
	Câncer de bexiga	Rara
	Câncer de uretra	Rara
	Síndrome da lise tumoral	Muito rara
	Linfomas (tumor do sistema linfático)	Desconhecido
	Progressão de doenças malignas	Desconhecido
	Sarcomas (tumor que atinge as células da mesoderme)	Desconhecido
	Carcinoma de células renais	Desconhecido
	Carcinoma de células da pelve renal	Desconhecido
Câncer de tireoide	Desconhecido	
Efeitos carcinogênicos na prole	Desconhecido	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Mielossupressão (suspensão da produção de células do sangue)	Muito comum
	Leucopenia (diminuição dos leucócitos)	Muito comum
	Neutropenia (diminuição dos neutrófilos)	Muito comum
	Trombocitopenia (diminuição das plaquetas)	Muito comum
	Agranulocitose (redução acentuada de neutrófilos)	Muito comum
	Anemia	Muito comum
	Pancitopenia (diminuição dos elementos do sangue)	Muito comum
	Diminuição de hemoglobina	Muito comum
	Neutropenia febril (diminuição dos neutrófilos com febre)	Muito comum
	Coagulação intravenosa disseminada	Comum
	Síndrome hemolítico-urêmica	Muito rara
	Granulocitopenia (redução acentuada de leucócitos granulares)	Muito rara
Linfopenia (diminuição dos linfócitos)	Desconhecido	
Distúrbios do sistema imune	Imunossupressão (reduzir a atividade ou eficiência do sistema imunológico) Reações de hipersensibilidade (Reações alérgicas)	Muito comum
	Choque anafilático (Reação alérgica grave)	Incomum
	Reações anafiláticas (Reação alérgica grave) <sup>2</sup>	Muito rara
Distúrbios endócrinos	Síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH)	Muito rara



	Intoxicação por água	Desconhecida
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	Anorexia (perda de peso acentuada) Desidratação (perda de líquidos) Hiponatremia (diminuição da concentração de sódio no sangue) Retenção de líquido (acúmulo de líquido) Alteração do nível de glicose no sangue (aumento ou diminuição)	Comum Rara Muito rara  Muito rara Desconhecido
Doenças psiquiátricas	Confusão	Muito rara
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica (doença que afeta os nervos periféricos) Polineuropatia (doença que acomete diversos nervos) Neuralgia (dor nos nervos) Tontura Convulsões Encefalopatia (inflamação do cérebro) Parestesia Alterações no paladar Neurotoxicidade Disgeusia (distorção ou diminuição do senso do paladar) Hipogeusia (diminuição do senso do paladar) Encefalopatia hepática Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível Mielopatia (doença que acomete a medula espinal) Disestesia (distúrbio neurológico caracterizado pelo enfraquecimento ou alteração na sensibilidade dos sentidos, sobretudo do tato) Hipoestesia (diminuição ou perda de sensibilidade) Tremor Parosmia (sensação distorcida do olfato)	Incomum   Incomum Incomum Rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios oculares	Visão turva Distúrbios visuais Conjuntivite (inflamação dos olhos) Edema nos olhos (inchaço dos olhos) Aumento do lacrimejamento	Rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido
Distúrbios do ouvido e labirinto	Surdez Zumbido	Incomum Desconhecido
Distúrbios cardíacos	Cardiomiopatia (doenças que acometem o coração) Miocardite (inflamação do miocárdio) Insuficiência cardíaca (incapacidade do coração de bombear o sangue) Taquicardia (frequência cardíaca alterada) Arritmia (frequência cardíaca alterada) Arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular e fibrilação ventricular) Arritmias supraventriculares Fibrilação atrial (tipo de arritmia cardíaca) Parada cardíaca Infarto do miocárdio Pericardite (inflamação do pericárdio) Choque cardiogênico (insuficiência de irrigação sanguínea) Derrame pericárdico / tamponamento cardíaco Sangramento do miocárdio Insuficiência cardíaca esquerda Bradycardia (diminuição da frequência cardíaca) Arritmias cardíacas Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma Fração de ejeção diminuída	Incomum Incomum Incomum  Incomum Rara Rara  Rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido  Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios vasculares	Sensação de calor Pressão arterial baixa	Incomum Incomum

	<p>Tromboembolismo (obstrução de órgãos por trombos)</p> <p>Hipertensão (aumento da pressão arterial)</p> <p>Hipotensão (diminuição da pressão arterial)</p> <p>Embolia pulmonar (presença de coágulo, bloqueando a irrigação sanguínea do pulmão)</p> <p>Trombose (formação de um trombo no interior do coração ou de um vaso sanguíneo num indivíduo vivo)</p> <p>Vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos)</p> <p>Isquemia periférica</p>	<p>Muito rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p>
Distúrbio respiratório, torácico e do mediastino	<p>Pneumonite<sup>4</sup></p> <p>Síndrome respiratória aguda</p> <p>Fibrose pulmonar intersticial crônica</p> <p>Edema pulmonar (acúmulo de líquido no pulmão)</p> <p>Hipertensão pulmonar</p> <p>Broncoespasmo (contração dos brônquios)</p> <p>Dispneia (dificuldade respiratória)</p> <p>Hipóxia (baixa concentração de oxigênio)</p> <p>Tosse</p> <p>Distúrbio da função pulmonar</p> <p>Congestão nasal</p> <p>Desconforto nasal</p> <p>Dor orofaríngea</p> <p>Rinorréia (corrimento excessivo de muco nasal)</p> <p>Espirros</p> <p>Doença pulmonar veno-oclusiva</p> <p>Bronquiolite (inflamação dos bronquíolos)</p> <p>Pneumonia</p> <p>Alveolite alérgica</p> <p>Derrame pleural</p>	<p>Rara</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p>
Distúrbios gastrointestinais	<p>Estomatite</p> <p>Diarreia</p> <p>Vômito</p> <p>Constipação</p> <p>Náusea</p> <p>Enterocolite hemorrágica (inflamação do intestino com sangramento)</p> <p>Pancreatite aguda (inflamação do pâncreas)</p> <p>Ascite</p> <p>Ulceração da mucosa</p> <p>Hemorragia gastrointestinal</p> <p>Dor abdominal</p> <p>Inflamação da glândula parótida</p> <p>Colites (inflamação do intestino grosso)</p> <p>Enterites (inflamação do intestino delgado)</p> <p>Apendicites (inflamação do apêndice)</p>	<p>Comum</p> <p>Comum</p> <p>Comum</p> <p>Comum</p> <p>Comum</p> <p>Muito rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p>
Distúrbios hepatobiliares	<p>Insuficiência hepática</p> <p>Doença do fígado veno-oclusiva<sup>4</sup></p> <p>Aumento de bilirrubina sérica</p> <p>Aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, gama GT, fosfatase alcalina)</p> <p>Ativação de hepatite viral</p> <p>Hepatomegalia</p> <p>Icterícia</p> <p>Hepatite (inflamação do fígado)</p> <p>Hepatite colestática</p> <p>Hepatite citolítica</p> <p>Colestase (diminuição ou interrupção do fluxo da biliar)</p> <p>Encefalopatia hepática</p> <p>Hepatotoxicidade com insuficiência hepática</p>	<p>Comum</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Muito rara</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p> <p>Desconhecido</p>
Distúrbios dos tecidos	<p>Alopecia</p>	<p>Muito comum</p>

cutâneos e subcutâneos	Exantema (aparecimento de pápulas na pele) Dermatites Descoloração de palmas, unhas das mãos e solas dos pés Síndrome de Stevens Johnson Necrólise epidérmica tóxica Eritema multiforme (reação imunológica) Radiação e lesão da pele Queimadura por radiação Prurido Vermelhidão da pele Rash Síndrome eritrodérmica palmo-plantar Urticária Formação de bolhas Vermelhidão da pele Inchaço facial Hiperidrose (transpiração aumentada)	Rara Rara Rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	Rabdomiolise (quebra do músculo esquelético) Escleroderma (doença inflamatória crônica do tecido conjuntivo) Câimbras musculares Mialgia (dor muscular) Artralgia (dor nas articulações)	Desconhecido Desconhecido  Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios renais e urinários	Cistites (infecção da bexiga) Microhematúria Cistite hemorrágica Macrohematúria Sangramento subotorretal Edema da parede da bexiga Inflamação intersticial com fibrose e esclerose da bexiga Insuficiência renal Aumento da creatinina sérica Necrose tubular Distúrbio tubular renal Nefropatia tóxica Ureterite hemorrágica Cistite ulcerativa Contração na bexiga Diabetes insipido nefrogênico Células epiteliais da bexiga atípicas Aumento de ureia no sangue	Muito comum Muito Comum Comum Comum Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Gravidez e condições perinatais	Trabalho de parto prematuro	Desconhecido
Distúrbios dos órgãos genitais e mamas	Prejuízo de espermatogênese Distúrbios de ovulação Amenorreia (ausência de menstruação) <sup>5</sup> Azoospermia (ausência de espermatozoides no sêmen), <sup>5</sup> Oligospermia (baixa concentração de espermatozoides no sêmen) <sup>5</sup> Infertilidade Insuficiência ovariana Desconforto na ovulação Oligomenorréia Atrofia testicular Redução de estrogênio no sangue Gonadotrofina sérica aumentada	Comum Incomum Rara Rara Rara  Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Anomalias congênitas, familiares e genéticas	Morte do feto no útero Deformidade fetal Retardo do crescimento fetal Toxicidade fetal	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido

Alterações gerais no local de administração	Febre	Muito comum
	Calafrios	Comum
	Astenia (fraqueza, debilidade)	Comum
	Fadiga	Comum
	Desconforto	Comum
	Inflamação das mucosas	Comum
	Dor no peito	Rara
	Dor de cabeça	Muito rara
	Dor	Muito rara
	Falência múltipla de órgãos	Muito rara
	Flebite (inflamação de veias superficiais)	Muito rara
	Reações no local da injeção/perfusão (trombose, necrose, inflamação, dor, inchaço, vermelhidão da pele)	Desconhecido
	Edema	Desconhecido
	Síndrome gripal	Desconhecido
	Instabilidade física geral	Desconhecido
Retardo na cicatrização	Desconhecido	
Exames laboratoriais	Síndrome de hiperuricemia devido à lise tumoral	Muito rara
	Aumento de lactato desidrogenase	Desconhecido
	Aumento de proteína Creativa	Desconhecido

<sup>1</sup> Inclui reativação bacteriana latente, fúngica, viral, protozoários e infecções parasitárias, incluindo hepatite viral, tuberculose, vírus JC, leucoencefalopatia multifocal progressiva (incluindo resultados fatais), pneumocistites, jiroveci, Herpes zoster, Strongiloides, sepse e choque séptico (incluindo resultados fatais).

<sup>2</sup> Inclui resultados fatais.

<sup>3</sup> Inclui leucemia mielóide aguda e leucemia promielocítica aguda.

<sup>4</sup> Terapias com altas doses: muito comum.

<sup>5</sup> Persistente.

Notificação relatando suspeitas de reações adversas após a autorização de uso do medicamento é importante. É solicitado aos profissionais de saúde para relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTES MEDICAMENTOS?

- Consequências graves de superdosagem podem causar manifestações de toxicidade, doses dependentes tais como mielossupressão, urotoxicidade, cardiotoxicidade (incluindo insuficiência cardíaca), doença hepática veno-oclusiva e estomatite.
- Os pacientes que recebem uma superdose devem ser cuidadosamente monitorados para o desenvolvimento de toxicidade, em particular hemotoxicidade.
- Não há um tratamento específico para os casos de superdose.
- A ciclofosfamida e seus metabólitos são dialisáveis. Hemodiálise rápida é recomendada para o manejo de superdose acidental ou suicida.
- A superdose deve ser gerenciada com a interrupção da administração de Genuxal (ciclofosfamida) e com medidas de apoio como tratamento simultâneo para quaisquer infecções, mielossupressão ou outras toxicidades.
- Profilaxia de cistite com mesna pode ser útil na prevenção ou limitação de efeitos urotóxicos de superdose de ciclofosfamida. Mesna pode ser administrado imediatamente após a administração de dose excessiva de ciclofosfamida. Para evitar cistite hemorrágica pode ser administrado mesna i.v. (intravenosa) dentro de 24 a 48 horas.

**A superdosagem pode causar náusea, vômito, prostração, diminuição das células brancas do sangue e outros elementos, alopecia e ocasionalmente cistite. O paciente pode ter sua imunidade comprometida. A trombocitopenia pode predispor a episódios de sangramento.**

**Nota:** Em caso de injeção paravenosa acidental de uma solução reconstituída corretamente de ciclofosfamida, normalmente não há risco de danos nos tecidos relacionados com citotóxico, uma vez que atividade citotóxica leva principalmente efeito após a bioativação que ocorre principalmente no fígado. No entanto se ocorrer

extravasamento a infusão deve ser interrompida imediatamente, a solução extravascular de ciclofosfamida deve ser aspirada com uma agulha o lugar da infusão deve ser esterilizado com solução salina e os membro imobilizado.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.**

**Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS:**

Reg. M.S. nº: 1.0683.0168

Farm. Resp.: Cintia Priscila Guedes

CRF-SP 62.366

Importado por:

**Baxter Hospitalar Ltda.**

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1.240, 12º andar, Torre B – Vila São Francisco

São Paulo, SP, Brasil CNPJ nº 49.351.786/0001-80

Fabricado e embalado por:

**Prasfarma Oncologicos S.L.**

Barcelona – Espanha



**Genuxal** é marca de Baxter Healthcare S/A.

Baxter é marca de Baxter International Inc.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em: 16/05/2019.**



FAVOR REICLAR

### 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
16/05/2019	NA	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg: embalagens com 50 comprimidos.
11/10/2017	2105969171	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres Legais	VP	Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg: embalagens com 50 comprimidos.
09/02/2015	0123844/15-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VP	Comprimido revestido de liberação retardada 50 mg: embalagens com 50 comprimidos.