

GENUXAL
(ciclofosfamida monoidratada)

BAXTER HOSPITALAR LTDA.

COMPRIMIDO REVESTIDO DE LIBERAÇÃO RETARDADA

Embalagens com 50 comprimidos de 50mg.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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 (ciclofosfamida) 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 (ciclofosfamida) é um agente quimioterápico indicado para o uso em combinação com outro agente antineoplásico em tratamento quimioterápico para os seguintes casos:

- Terapia adjuvante para câncer de mama após a ressecção do tumor ou mastectomia;
- Terapia paliativa de câncer de mama metastático;
- Doenças autoimunes, com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener.

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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama: A associação de um taxano à antraciclina como base da quimioterapia adjuvante prolonga a sobrevida de pacientes com câncer de mama precoce com linfonodo positivo. No entanto, se é preferível um taxano em regime de dose-densa permanece desconhecido. Foi realizado um estudo randomizado para comprovar a eficácia da dose densa de paclitaxel *versus* docetaxel em seguida a 5-fluorouracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC), como quimioterapia adjuvante, em mulheres com linfonodo positivo no câncer de mama precoce. Mulheres operadas por câncer de mama com HER2-negativo e, pelo menos, um linfonodo axilar infiltrado foram randomizadas para receber quatro ciclos de FEC (700/75/700 mg/m²) seguidos por quatro ciclos paclitaxel (175 mg/ m²) ou docetaxel (175 mg/m²). Todos os ciclos foram administrados a cada 14 dias com associação de G-CSF. O objetivo primário foi a sobrevida livre de doença (SLD) em 3 anos. Entre 2004 e 2007, 481 mulheres foram randomizadas para paclitaxel (N = 241) e docetaxel (N = 240). Depois de um período de acompanhamento médio de 6 anos, 51 (21%) e 48 (20%) mulheres tiveram recidiva da doença (P = 0,753) e não houve diferença significativa

na sobrevida de doença (SLD) entre o paclitaxel e o docetaxel (SLD em 3 anos: 87,4 *versus* 88,3%, respectivamente; (P = 0,633). As toxicidades foram passíveis de controle, com graus 2 - 4 de neutropenia em 21% contra 31% (P = 0,01), trombocitopenia em 0,8% contra 3,4% (P = 0,06) e algum grau de neurotoxicidade em 17% comparado a 7,5% (P = 0,35) nos pacientes tratados com paclitaxel e docetaxel, respectivamente. Não ocorreram mortes por toxicidade. Em conclusão, a dose densa de paclitaxel *versus* docetaxel após FEC como adjuvante da quimioterapia, resultou em uma taxa de SLD em 3 anos semelhante em mulheres com câncer de mama precoce com linfonodo axilar positivo. Devido ao seu perfil de toxicidade mais favorável, o paclitaxel é o taxano de escolha, neste cenário. ¹

Foi avaliada a taxa de resposta patológica completa (RPC) após a quimioterapia neoadjuvante com epirrubicina (E), ciclofosfamida (C) e docetaxel, com e sem a adição de bevacizumab, em pacientes com câncer de mama triplo negativo (CMTN).

Pacientes com cT1c-4d CMTN não tratados apresentaram um subconjunto estratificado de 1948 participantes da parte de pacientes com HER2- negativo do estudo GeparQuinto. Os pacientes foram randomizados para receber quatro ciclos de CE (90/600 mg/m² q3w) seguidos por quatro ciclos de docetaxel (100 mg/m²; q3w) com ou sem bevacizumab (15 mg/kg; q3w) adicionado à quimioterapia. Os pacientes foram randomizados para quimioterapia sem (N = 340) ou com bevacizumab (N = 323). As taxas de RPC foram de 27,9% e 39,3%, sem e com bevacizumab (P = 0,003). De acordo com as definições de RPC, a adição de bevacizumab aumentou esta taxa a partir de 30,9% para 41,8% (P = 0,0040), 36,2% para 46,4% (P = 0,009) e de 32,9% para 43,3% (P = 0,007). O tratamento com bevacizumab (OR 1,73, intervalo de confiança de 95% (IC) 1,23-2,42; (P = 0,002), o estágio menor do câncer (OR 2,38, IC 95% 1,24-4,54; P = 0,009) e os cânceres de grau 3 (OR 1,68, IC 95% 1,14- 2,48; (P = 0,009) foram confirmados como preditores independentes de maior RPC pela análise de regressão logística multivariada.

Foi concluído que a adição de bevacizumab para quimioterapia de CMTN aumenta significativamente as taxas de RPC. ²

Câncer de mama – CAF (ciclofosfamida, doxorubicina e fluorouracil): O uso combinado de 5-fluorouracil, metotrexato e citoxan tornou-se padrão de terapia combinada para tratamento de câncer de mama metastático nos últimos anos e agora é usado como terapia adjuvante em doença primária. Tornou-se importante comparar a mais comum e sucedida terapia de combinação para câncer de mama metastático (citoxan, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF)) com adriamicina em combinação. Assim, um ensaio clínico prospectivo randomizado de CMF foi realizado comparando este regime com cytoxan, adriamicina e 5- fluorouracil (CAF). Um estudo clínico prospectivo randomizado foi conduzido comparando a resposta clínica de 78 pacientes não tratados anteriormente com câncer de mama metastático avançado tratados com uma combinação de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) ou uma combinação de ciclofosfamida, adriamicina e 5-fluoracil (CAF). 62% dos pacientes que receberam CMF responderam ao tratamento em comparação com uma taxa de resposta de 82% para os pacientes que receberam CAF. Este estudo mostrou que CAF é eficaz para indução do regime para o câncer de mama. Em adição, este estudo mostrou que não houve uma diferença significativa na duração da resposta para os dois regimes, CAF e CMF. ³

Câncer de mama - CMF (ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil): Prolongada quimioterapia cíclica combinada com ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil foi avaliada como tratamento adjuvante para mastectomia radical em câncer de mama primário com linfonodos axilares positivos. Pacientes (N = 391) foram separados conforme a idade, número de linfonodos axilares comprometidos e tipo de mastectomia (convencional radical ou expandida). Os pacientes foram randomizados para receber CMF por 12 ciclos ou nenhum outro tratamento adicional. 386 pacientes (N = 386) foram considerados avaliáveis. Análises estatísticas foram realizadas em proporções totais de falhas no tratamento e na distribuição do tempo de falhas do tratamento. Após 27 meses de estudo, falha de tratamento ocorreu em 24% dos 179 pacientes do grupo controle e em 5,3% das 207 mulheres que receberam terapia combinada (P inferior a 10⁻⁶), vantagem estatística significativa em todos os subgrupos de pacientes. Pacientes com 4 ou mais linfonodos positivos axilares apresentaram um maior percentual de recaídas do que aqueles com menor número de linfonodos. As novas manifestações clínicas iniciais ocorreram em locais distantes em 81,5% dos pacientes com recidivas. Quimioterapia de longo prazo produziu uma toxicidade aceitável, permitindo assim a administração de um percentual elevado do medicamento. Os autores concluíram que os pacientes com câncer de mama potencialmente curáveis e com linfonodos axilares positivos no

momento da mastectomia mostram uma redução estatisticamente significativa na taxa de recorrência durante os primeiros 27 meses após a mastectomia radical quando tratados com quimioterapia de combinação cíclica prolongada. Atualmente, a vantagem do CMF aparece estatisticamente evidente em todos os subgrupos de pacientes. Estes resultados devem ser considerados com cautela, uma vez que, atualmente os efeitos dessa terapia na sobrevida e possíveis efeitos colaterais a longo prazo permanecem desconhecidos.⁴

Terapia em combinação com ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil (CMF) foi comparada com ciclofosfamida, adiramicina e fluorouracil (CAF) como adjuvante à mastectomia radical modificada em câncer de mama primário operável com linfonodos axilares positivos. Pacientes que se submeteram à mastectomia radical modificada foram incluídos neste estudo. A quimioterapia foi iniciada duas a quatro semanas após a mastectomia e continuou até 6 ciclos. Quarenta (N = 40) pacientes foram randomizados para terapia de CMF (N = 30) ou CAF (N = 10). Após 18 meses de estudo ocorreu falha de tratamento em 10% dos pacientes de cada grupo. As novas manifestações clínicas ocorreram localmente em 75% e à distância em 25% dos pacientes com recidivas. Quimioterapia de longo prazo produziu uma toxicidade aceitável, permitindo assim administração de um elevado percentual da dosagem do medicamento. Este estudo indica que os regimes CMF e CAF têm eficácia e toxicidade comparáveis em quimioterapia adjuvante à cirurgia para câncer de mama.⁵

O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia relativa de doxorubicina *versus* metotrexato em combinação com ciclofosfamida intravenosa e 5-fluoracil (FAC *versus* CMF) como quimioterapia adjuvante para câncer de mama operável. Durante um período de 4 anos, 985 mulheres submetidas à cirurgia curativa de câncer de mama (T1–3 N0–2 M0, estágio I–IIIA, UICC) de 9 hospitais foram estratificadas em relação ao envolvimento de linfonodos axilares (linfonodos positivos *versus* linfonodos negativos) e randomizadas para receber FAC (500/50/500/m²) a cada 3 semanas durante 6 ciclos ou CMF (600/60/600/m²) a cada 3 semanas durante 6 ciclos. A intensidade relativa das doses de FAC e CMF foi de 87% e 85% das doses previstas, respectivamente. Dados não ajustados indicaram uma tendência não significativa para melhores resultados com FAC. No subgrupo prospectivamente formado por pacientes com linfonodos negativos, a sobrevida livre de doença e sobrevida global foram estatisticamente superiores no braço de tratamento com FAC (P = 0,041 e 0,034 respectivamente), mas esta vantagem não foi vista no subgrupo dos pacientes com linfonodos positivos. Ajustando os dados para o tamanho do efeito do tratamento e possíveis interações (número de linfonodos positivos, tamanho do tumor e centro de tratamento), o risco relativo (RR) de recorrência da doença e morte foram significativamente inferiores com o tratamento de FAC (RR 1.2, P = 0.03, e RR 1.3, P = 0.05, respectivamente). Este resultado deve-se principalmente à diferença observada na população de pacientes com linfonodos negativos. A toxicidade foi leve: FAC induziu mais alopecia, vômito, mucosite e cardiotoxicidade; última foi de preocupação clínica, mas foi de baixa densidade e gerenciável. CMF induziu mais conjuntivite e ganho de peso. Não houve mortes devido à toxicidade de tratamento. Doxorubicina em combinação com dia 1, ciclofosfamida e 5-fluorouracil IV é superior ao metatrexato em combinação com dia 1, ciclofosfamida e 5-fluorouracil IV como quimioterapia adjuvante para câncer de mama operável. O efeito do tratamento é particularmente evidente em pacientes com linfonodo negativo. Embora a toxicidade clínica de FAC seja maior do que a de CMF, os níveis foram manejáveis e clinicamente aceitáveis.⁶

Formas severas e progressivas de lúpus nefrite e granulomatose de Wegener: Os autores procuraram determinar, em primeiro lugar se pulso de metilprednisolona e pulso de ciclofosfamida tinham eficácia comparável na gestão em longo prazo de nefrite lúpica. Em segundo lugar, se havia diferenças na eficácia e toxicidade de cursos de curta e longa duração com pulsos de ciclofosfamida.

65 pacientes (60 do sexo feminino, 5 do sexo masculino; idade média de 29 [10 - 48] anos) com nefrite lúpica severa foram aleatoriamente selecionados para terapia de pulso mensal com metilprednisolona durante 6 meses (25 pacientes), terapia de pulso mensal com ciclofosfamida durante 6 meses (20 pacientes), ciclofosfamida mensalmente ou durante 6 meses seguidos trimestralmente por 2 anos adicionais (20 pacientes). Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para um dos três grupos de tratamento (desenhado a partir de um conjunto de cartões marcados): a infusão intravenosa de 1.0 g/m² de metilprednisolona durante 30 minutos, inicialmente em três doses diárias, seguidas por doses únicas mensalmente durante 6 meses (25 pacientes), doses mensais individuais durante 6 meses de ciclofosfamida (0.5 - 1.0 g/m² administrada via infusão intravenosa durante 60 minutos (20 pacientes); doses únicas ou mensais durante 6 meses de ciclofosfamida, de acordo com o regime descrito acima, seguido por doses individuais trimestrais (0.5 - 1.0 g/m²) durante mais 2 anos (20 pacientes). Ciclofosfamida intravenosa foi seguida pela infusão de 2L/m² 0 - 45% de solução salina durante 24 h e os

pacientes foram estimulados a urinar frequentemente, antieméticos foram usados conforme a necessidade. A ciclofosfamida foi ajustada até um máximo de 1.0 g/m², para pacientes que não desenvolveram leucopenia inferior a 1.500/microL até atingir os dias 10 - 14 após o tratamento. Detalhes da administração da terapia de pulso foram publicados em outros lugares.

Os pacientes tratados com terapia de pulso de metilprednisolona tiveram maior probabilidade de duplicar a creatinina sérica do que aqueles tratados com ciclofosfamida a longo curso ($p < 0.04$). Risco de duplicar a creatinina não foi significativamente diferente entre ciclofosfamida em curso de curta e longa duração. No entanto os pacientes tratados com curso de curta duração com ciclofosfamida tiveram uma probabilidade maior de exacerbações do que aqueles tratados com longo curso de ciclofosfamida ($p < 0.01$).

Um curso prolongado de terapia com ciclofosfamida é mais eficaz do que 6 meses de terapia com metilprednisolona na preservação da função renal em pacientes com nefrite lúpica grave. A adição de um regime de manutenção trimestral para mensal de terapia com ciclofosfamida reduz a taxa de exacerbações.

7

Os ensaios clínicos controlados em nefrite lúpica têm demonstrado que a terapia com ciclofosfamida é superior à terapia de corticosteróide isolada. Os perfis de eficácia e de efeitos colaterais em longo prazo de regimes imunossupressores requerem mais estudos.

Em um ensaio clínico randomizado e controlado com acompanhamento médio de 11 anos, 82 pacientes com nefrite lúpica proliferativa foram incluídos no centro clínico de “National Institutes of Health, Bethesda, Maryland” entre 1.986 e 1.990. A análise inicial foi baseada nos dados coletados em 1 de maio de 1.995. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber um dos três regimes: 1) metilprednisolona intravenosa 1 g/m² de superfície corporal administrada como *bolus* mensalmente durante pelo menos 12 meses e até 36 meses; 2) ciclofosfamida intravenosa 1 g/m² de superfície corporal, como *bolus* mensalmente durante 6 meses consecutivos e em seguida uma vez cada 3 meses durante pelo menos 24 meses adicionais, ou 3) a combinação destes dois regimes.

Em uma análise de sobrevida de intenção de tratar, a probabilidade de falha do tratamento foi significativamente menor nos grupos com ciclofosfamida ($P = 0,04$) e terapia combinada ($P = 0,002$) do que no grupo de metilprednisolona. A terapia combinada e terapia com ciclofosfamida não diferiram estatisticamente em termos de eficácia ou efeitos adversos. Dos pacientes que completaram o protocolo ($N = 65$), a proporção de pacientes que tiveram duplicação da concentração da creatinina sérica foi significativamente mais baixa no grupo de combinação do que no grupo de ciclofosfamida (risco relativo, 0,095 [IC de 95%, 0,01 para 0,842])

Com acompanhamento prolongado, a terapia com ciclofosfamida continuou a mostrar eficácia superior ao longo da terapia com metilprednisolona isolada para o tratamento da nefrite lúpica. A combinação da terapia de ciclofosfamida e metilprednisolona parecem fornecer benefício adicional ao longo da terapia com ciclofosfamida isolada e não confere risco adicional para eventos adversos.⁸

Há incerteza sobre a eficácia e toxicidade da terapia de *bolus* com metilprednisolona ou da combinação de metilprednisolona e ciclofosfamida no tratamento de nefrite lúpica. Objetivo: 1) determinar se a terapia intensiva de *bolus* com metilprednisolona é um substituto adequado para a terapia de *bolus* com ciclofosfamida e 2) se a combinação de metilprednisolona e ciclofosfamida é superior à terapia de *bolus* com metilprednisolona ou ciclofosfamida isolada.

Estudo clínico randomizado controlado com pelo menos 5 anos de follow-up. 82 pacientes com nefrite lúpica que tiveram 10 ou mais hemácias por campo de alta potência, lanças celulares, proteinúria (>1 g de proteína por dia), e uma amostra de biópsia renal apresentaram nefrite proliferativa. Intervenções: terapia de *bolus* com metilprednisolona intravenosa (1 g/m² da superfície corpórea), administrada mensalmente em no mínimo 1 ano, terapia de *bolus* com ciclofosfamida intravenosa (0.5 até 1 g/m² da superfície corpórea) administrada mensalmente por 6 meses e em seguida trimestralmente ou terapia de *bolus* com ambos metilprednisolona e ciclofosfamida.

A remissão renal ocorreu em 17 de 20 pacientes do grupo de terapia combinada (85%), 13 de 21 pacientes no grupo ciclofosfamida (62%) e 7 de 24 pacientes do grupo de metilprednisolona (29%) ($P < 0.001$). 28 pacientes (43%) não atingiram a remissão renal. Pela análise da taxa de sobrevida, a probabilidade da remissão durante um período de estudo foi maior no grupo de terapia combinada do que no grupo de metilprednisolona ($P = 0.028$). A terapia combinada e terapia com ciclofosfamida não foram estatisticamente diferentes. As reações adversas observadas foram, amenorreia (observados em 41% do grupo de ciclofosfamida, 43% do grupo de terapia de combinação e 7,1% do grupo de terapia de

combinação e 0% do grupo metilprednisolona), necrose vascular observada em 11% do grupo de ciclofosfamida, 18% do grupo de terapia de combinação, e 22% de grupo metilprednisolona), herpes zoster (observada em 15% do grupo ciclofosfamida, 21% do grupo de terapia de combinação e 3,7% do grupo metilprednisolona) e no mínimo uma infecção (observada em 26% do grupo ciclofosfamida, 32% grupo de terapia de combinação, e 7,4% do grupo de metilprednisolona).

Terapia de *bolus mensal* com metilprednisolona foi menos eficaz do que a terapia de *bolus mensal* com ciclofosfamida. A tendência para uma maior eficácia com a terapia combinada foi vista.⁹

Estudo prospectivo das características clínicas, fisiopatologia, tratamento e prognósticos de granulomatose de Wegener.

Dos 180 pacientes com granulomatose de Wegener que se refere o “National Institute of Allergy and Infectious Diseases” durante os últimos 24 anos, 158 foram acompanhados por 6 meses a 24 anos (um total de 1229 pacientes por ano). O regime constituiu em dia, a terapia oral de ciclofosfamida, 2 mg/kg do peso corporal, prednisona, 1mg/kg de peso corpóreo. Muitos pacientes com doença fulminante e rapidamente progressiva recebem 3 a 5 mg/kg de ciclofosfamida diariamente.

Homens e mulheres foram igualmente selecionados, 97% dos pacientes eram brancos e 85% tinham mais de 19 anos de idade. O período médio de acompanhamento foi de 8 anos, 133 pacientes (84%) receberam uma terapia padrão com ciclofosfamida diária de baixa dose de glicocorticoides, 8 pacientes (5.0%) receberam apenas uma dose baixa de ciclofosfamida, 6 pacientes (4.0%) nunca receberam ciclofosfamida e foram tratados com outros citotóxicos agentes e glicocorticoides, 10 pacientes (6.0 %) foram tratados apenas com glicocorticoides, 91 % dos pacientes apresentaram melhora acentuada, e 75% alcançaram a remissão completa.

50 % das remissões foram associadas com uma ou mais recidivas. Dos 99 pacientes acompanhados por > 5 anos, 44% tiveram remissão de > 5 anos de duração. 13 % dos pacientes morreram de granulomatose de Wegener, causas relacionadas com o tratamento, ou ambos. Quase todos os pacientes tinham mobilidade grave características irreversíveis da sua doença (86%) ou efeitos colaterais do tratamento (42%).

O curso da granulomatose de Wegener foi drasticamente melhorado por tratamento diário com ciclofosfamida e glucocorticóides. No entanto, a morbidade da doença relacionada com o tratamento muitas vezes é profunda. Formas alternativas de terapia ainda não atingiram as altas taxas de indução da remissão e manutenção de sucesso que foram relatadas com tratamento diário de ciclofosfamida. Apesar do sucesso terapêutico continuado com ciclofosfamida a longo prazo de acompanhamento de pacientes com granulomatose de Wegener, crescente preocupações sobre a toxicidade resultantes da terapia com ciclofosfamida prolongada surgiram e incentivaram a investigação de outros regimes terapêuticos.¹⁰

O uso de agentes citotóxicos em doenças não neoplásicas ainda é questão de preocupação em relação aos efeitos colaterais de curto e longo prazo. É importante avaliar e mostrar claramente tanto a eficácia do regime terapêutico a longo prazo de segmento, bem como a ocorrência de efeitos secundários tóxicos observados ao longo de um período prolongado.

85 pacientes com granulomatose de Wegener foram estudados por 21 anos no National Institutes of Health. Os pacientes foram tratados com um protocolo que consiste em ciclofosfamida, 2 mg/kg de peso corporal por dia, com prednisona 1 mg/kg de peso corporal por dia, seguido por conversão de prednisona para um regime de dias alternados.

As remissões completas foram obtidas em 79 de 85 pacientes (93%). A duração média da remissão para sobrevida dos pacientes foi de 48,2 (+/- 3,6) meses. 23 pacientes estão fora da terapia durante um período médio de 35,3 (+/- 6,3) meses sem terapia.

Esse estudo fornece uma experiência em perspectiva com granulomatose de Wegener e remissões que demonstram a longo prazo que podem ser induzidas e mantidas em um número extremamente elevado de pacientes por combinação de terapia com ciclofosfamida e prednisona por dia, em dias alternados.¹¹

Câncer de pulmão de pequenas células (CPPC): O número de pacientes idosos com câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) têm aumentado com a crescente população geriátrica. O objetivo deste estudo foi avaliar a segurança e eficácia da quimioterapia padrão ou radioterapia em pacientes idosos com CPPC.

Neste estudo retrospectivo, foram analisados dados de 126 pacientes com CPPC diagnosticados entre 1996 e 2005, comparando os resultados dos pacientes com menos de 70 anos e idosos com 70 anos ou

mais, os quais foram tratados com etoposídeo e cisplatina (regime EP) e ciclofosfamida, adriamicina e vincristina (regime CAV). Pacientes com doença limitada receberam radioterapia torácica (RT) após a quimioterapia.

As taxas globais de resposta (resposta completa + parcial) não foram significativamente diferentes entre os pacientes dos grupos (69% *versus* 65%, $P = 0,591$). O tempo médio de sobrevida foi de 13 meses para pacientes com 70 anos ou mais de idade ($P = 0,263$), com taxas de sobrevida de 2 a 5 anos de 37,8% e 8,2% *versus* 26,2% e 3,6%, respectivamente. Sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com 70 anos ou mais de idade foi semelhante ao de pacientes com menos de 70 anos ($P = 0,445$).

Toxicidades hematológicas graus 3 e 4 foram mais frequentes entre os idosos (leucopenia, 48% *versus* 31%, $P = 0,49$; neutropenia, 52% *versus* 32%, $P = 0,028$; trombocitopenia, 38% *versus* 21%, $P = 0,47$).

Em conclusão, apesar de terem mais toxicidades hematológicas graves, os pacientes idosos com CPPC beneficiaram-se do regime EP e do regime de CAV com ou sem RT. São necessárias novas investigações sobre como diminuir a toxicidade hematológica, principalmente em idosos.¹²

Referências bibliográficas:

1. Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos, Ioannis Boukovinas, Stylianos Kakolyris, Charalampos Kouroussis, Athanasios Athanasiadis, Nikolaos Ziras, Nikolaos Kentepozidis, Parisis Makrantonakis, Aristidis Polyzos, Charalampos Christophyllakis, Vassilios Georgoulas, Dimitrios Mavroudis; Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG); Breast Cancer Res Treat; 2014; Volume 148: 591 – 597.
2. B. Gerber, S. Loibl, H. Eidtmann, M. Rezai, P. A. Fasching, H. Tesch, H. Eggemann, I. Schrader, K. Kittel, C. Hanusch, R. Kreienberg, C. Solbach, C. Jackisch, G. Kunz, J. U. Blohmer, J. Huober, M. Hauschild, V. Nekljudova, M. Untch & G. von Minckwitz, on behalf of the German Breast Group Investigators; Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline – taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG44); Annals of Oncology; 2013; Volume 24: 2978-2984.
3. Joan M. Bull, MD, Douglass C. Tormey, MD, PhD, Shou-Hua Li, PhD, Paulo P. Carbone, MD, Geoffrey Falkson, MD, Johannes Blom, MD, Elliot Perlin, MD, AND Richard Simon, PhD; A randomized comparative trial of Adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy; American Cancer Society; 1978; Volume 41: 1649-1657.
4. Gianni Bonadonna, M.D., Ercole Brusamolino, M.D., Pinucia Valagussa, B.S., Anna Rossi, M.D., Luisa Brugnattelli, M.D., Cristina Brambilla, M.D., Mario De Lena, M.D., Gabriele Tancini, M.D., Emilio Bajetta, M.D., Renato Musumeci, M.D., AND Umberto Veronesi, M.D.; Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer; The New England Journal of Medicine; 1976; Volume 294: number 8.
5. Abdul Mannan Babar, East Surgical Unit, Department of Surgery, University of the Punjab, King Edward Medical College, Mayo Hospital, Lahore; Surgical adjuvant chemotherapy for breast cancer: A comparison of CMF and CAF regimens; J.P.M.A., December 1991.
6. M. Martin, A. Villar, A. Sole-Calvo, R. Gonzalez, B. Massuti, J. Lizon, C. Campos, A. Carrato, A. Casado, M. T. Candel, J. Albanell, J. Aranda, B. Munarriz, J. Campbell & E. Diaz-Rubio On behalf of the GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain; Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMP regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group; European Society for Medical Oncology; 2003; Volume 14: 833-843.
7. Dimitrios T. Boumpas, Howard A. Austin III, Ellen M. Vaughn, John H. Klippel, Alfred D. Steinberg, Cheryl H. Yarboro, Jame E. Balow; Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimes of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis; The Lancet; 1992; Volume 340: 745-748.
8. Gabor G. Illei, MD; Howard A. Austin III, MD; Marianna Crane, NP; Lee Collins, Ms; Mark F. Gourley, MD; Cheryl H. Yarboro, RN; Ellen M. Vaughan, MSN; Takashi Kuroiwa, MD; Carol L. Danning, MD; Alfred D. Steinberg, MD; John H. Klippel, MD; James E. Balow, MD; and Dimitrios

- T. Boumpas, MD; Combination Therapy with Pulse Cyclophosphamide plus Pulse Methylprednisolone Improves Long- Term Real Outcome without Adding Toxicity in Patients with Lupus Nephritis; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; August 2001; Volume 135: number 4.
9. Mark F. Gourley, MD; Howard A. Austin III, MD; Dorothy Scott, MD; Cheryl H. Yarboro, RN; Ellen M. Vaughan, RN; Joanne Muir, RN; Dimitrios T. Boumpas, MD; John H. Klippel, MD; James E. Balow, MD; and Alfred D. Steinberg, MD; Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis A randomized, Controlled Trial; Annals of Internal Medicine; October 1996; Volume 125; number 7.
 10. Gary S. Hoffman, MD; Gail S. Kerr, MD; Randi Y. Leavitt, MD, PhD; Claire W. Hallahan, MS; Robert S. Lebovics, MD; William D. Travis, MD; Menachem Rottem, MD; and Anthony S. Fauci, MD; Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients; Annals of Internal Medicine; March 1992; Volume 116: 488-498; number 6.
 11. Anthony S. Fauci and Sheldon M. Wolff; Wegener's Granulomatosis: Studies in eighteen patients and a review of the literature; Classics in Medicine; 1973; Volume 52 (6): 535-561.
 12. Jian Li, Ping Chen, Chun-Hua, Xiao-Qin Li, qian-Lei Bao; Outcome and treatment in elderly patients with small cell lung cancer: A retrospective study; Geriatr Gerontol International; 2009; Volume 9: 172-182.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: A ciclofosfamida é um agente neoplásico da classe das oxazafosforinas. Quimicamente está relacionada com a mostarda nitrogenada.

A ciclofosfamida é inativa *in vitro* e preferencialmente ativada *in vivo* no fígado pelas enzimas microsossomais de 4-hidroxi-ciclofosfamida, que está em equilíbrio com aldofosfamida, seu tautômero. Este tautômero submete-se a conversão enzimática para metabólitos ativos e inativos (em particular, a mostarda de fosfaramida e acroleína).

O efeito citotóxico de ciclofosfamida é devido à interação de seus metabólitos alquilantes e o DNA. A alquilação resulta em fraturas na fita e *cross-linking* do DNA. Durante o ciclo celular, a passagem pela fase G2 é retardada. Os efeitos citotóxicos não são específicos para a fase do ciclo celular. Acroleína não tem qualquer atividade antineoplásica, mas é responsável pelos efeitos colaterais urotóxicos. O efeito imunossupressor de ciclofosfamida está sendo discutido.

A resistência cruzada, principalmente com agentes antineoplásicos estruturalmente relacionados com a ifosfamida, mas também com outros agentes alquilantes, não pode ser excluída.

Farmacocinética: Os níveis sanguíneos após administração intravenosa e administração por via oral são bioequivalentes.

Absorção: a ciclofosfamida é completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal. Em seres humanos, a concentração no plasma da substância e de seus metabólitos cai drasticamente dentro de 24 horas após a administração intravenosa única de ciclofosfamida marcada radioativamente, em que as concentrações plasmáticas detectáveis podem estar presentes por até 72 horas.

Metabolismo: sob condições *in vitro*, a ciclofosfamida é inativa. A bioativação só ocorre no organismo. Pacientes com insuficiência hepática têm atraso no metabolismo de ciclofosfamida.

Em casos patologicamente com diminuição da atividade da colinesterase, existe, por conseguinte, um aumento da meia-vida no soro.

A ciclofosfamida foi detectada no líquido cefalorraquidiano e no leite materno. A ciclofosfamida e seus metabólitos ultrapassam a barreira placentária.

Eliminação: a ciclofosfamida tem uma meia-vida de aproximadamente 7 horas em adultos e aproximadamente 4 horas em crianças. A ciclofosfamida não sofre nenhuma ligação de proteína significativa. No entanto, a taxa de ligação de proteína plasmática dos seus metabólitos é de aproximadamente 50%. A ciclofosfamida e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal. A modificação da dose está indicada em pacientes com insuficiência renal. Uma recomendação comum é a redução da dose de 50%, na presença de uma taxa de filtração glomerular inferior a 10 ml/min.

Uma redução da dose de até 25% é recomendada na presença dos níveis séricos de bilirrubina no soro entre 3,1 e 5 mg/ml.

Relações de farmacocinética/farmacodinâmica: Após administração intravenosa de dose elevada no contexto de transplante de medula óssea alogênica, a concentração plasmática de ciclofosfamida nativa apresenta uma cinética de primeira ordem linear. Um aumento da dose intra individual pelo fator 8 não altera os parâmetros farmacocinéticos para ciclofosfamida ativa, menos de 15% da dose administrada é excretada na forma inalterada através da urina. No entanto, em comparação com uma terapia de ciclofosfamida convencional os metabólitos inativos são aumentados, o que indica a saturação dos sistemas de enzimas de ativação, mas não os passos que levam a metabolização dos metabólitos inativos.

Durante o curso de uma terapia de doses elevadas de ciclofosfamida de vários dias, as áreas sob a curva de diminuição da substância mãe é susceptível de tempo de concentração no plasma devido à autoindução da atividade de metabolização de microsomas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Genuxal (ciclofosfamida) é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade conhecida à ciclofosfamida ou a qualquer um dos excipientes de Genuxal (ciclofosfamida);
- Deficiência grave da função da medula óssea (especialmente em pacientes tratados com agentes citotóxicos/ou radioterapia);
- Inflamação na bexiga (cistite);
- Obstrução das vias urinárias;
- Infecções.

Contraindicações gerais para realização de transplantes de medula óssea alogênica, como limite superior de idade entre 50 a 60 anos deve ser clarificada cuidadosamente antes de iniciar o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida).

Atenção: Contém sacarose e lactose (tipos de açúcar) abaixo de 0,25g/ comprimido revestido. Deve ser usado com cautela por portadores de diabetes.

Atenção: Contém os corantes carbonato de cálcio e dióxido de titânio.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como regra geral todo agente antineoplásico deve ser usado com precaução em pacientes geriátricos 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 porfíria aguda devido ao efeito porfirogênico de ciclofosfamida.

Mielossupressão, imunossupressão e infecções:

- O tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) pode causar mielossupressão e supressão significativa da resposta imune.
- Mielossupressão induzida pela ciclofosfamida pode causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associado com um maior risco de sangramento) e anemia.
- Imunossupressão grave levou a infecções graves e até fatal. Seps 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 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 com o aumento de doses de ciclofosfamida.
- O menor volume da redução na contagem de células brancas e plaquetas são normalmente alcançados em 1 e 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 deve 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 3.000 células/microlitro (células/mm³)). 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 1.500 células/mm³ e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000 células/mm³.

Trato urinário e toxicidade renal:

- Cistite hemorrágica, pielitis, uretites e hematúria foram relatados com ciclofosfamida. Ulceração na bexiga, necrose, fibrose, contratura e neoplasia secundária podem se desenvolver.
- Urotoxicidade pode determinar a interrupção do tratamento.
- Cistectomia poderá ser necessária devido à fibrose, sangramento e/ou malignidades secundárias.
- Casos fatais de urotoxicidade foram reportados.

- O surgimento da urotoxicidade pode correr em curtos ou longos períodos com o uso de Genuxal (ciclofosfamida). Cistite hemorrágica foi reportada após dose única de ciclofosfamida.
- Radiações passadas ou concomitante, ou tratamento concomitante com bussulfano podem aumentar o risco de cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida.
- Cistites, 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 CONTRAINDICAÇÕES).
- Sedimentos urinários devem ser checados regularmente para verificar a presença de eritrócitos e outros sinais de urotoxicidade/ nefrotoxicidade.
- O tratamento adequado com mesna e/ou hidratação forte para forçar a diurese 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, geralmente se resolve em poucos dias após a parada do tratamento com ciclofosfamida, porém pode persistir. Em casos de desenvolvimento de cistite, com micro ou macro hematúria, durante o tratamento, o mesmo deverá ser descontinuado até a normalização.
- A ciclofosfamida também foi associada com nefrotoxicidade, incluindo necrose tubular.
- A hiponatremia 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.

Genuxal (ciclofosfamida) deve ser usado com cautela, em pacientes com infecções ativas do trato urinário.

Em pacientes com insuficiência renal, particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, a diminuição da excreção renal pode resultar em níveis plasmáticos aumentados de ciclofosfamida e seus metabólitos. Isso pode resultar em aumento da toxicidade e deve ser considerado ao determinar a dosagem em tais pacientes.

Durante ou imediatamente após a administração, quantidades adequadas de líquido devem ser ingeridas ou infundidas para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Assim recomenda-se que a administração de Genuxal (ciclofosfamida) seja pela manhã.

Cardiotoxicidade: uso em pacientes com doenças cardíacas:

- Miocardite e miopericardite, que podem estar acompanhadas por tamponamento cardíaco e derrame pericárdico foram reportadas em terapias com ciclofosfamida e levaram a casos graves, e às vezes fatais de Insuficiência Cardíaca Congestiva.
- Exames histopatológicos mostraram hemorragia no miocárdio, hemopericárdio e necrose miocárdica.
- Toxicidade cardíaca aguda foram reportadas com dose única, dosagem menor que 20 mg/kg de ciclofosfamida.
- Após a exposição a regimes de tratamento que incluem ciclofosfamida, arritmias supraventriculares (incluindo a fibrilação atrial e flutter) bem como arritmias ventriculares (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 de radiação da região cardíaca e/ou tratamento anterior ou concomitante com outros agentes cardiotóxicos.
- Precauções particulares são necessárias em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade e em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes.

Toxicidade pulmonar:

- Pneumonite e fibrose pulmonar foram reportadas durante e após o tratamento com ciclofosfamida. Doença pulmonar veno oclusiva e outras formas de toxicidade pulmonar 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 ruim.
- Demora no surgimento da pneumonite (após 6 meses da iniciação do tratamento com ciclofosfamida) está associada, particularmente, com a alta taxa de mortalidade. Pneumonite 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 ocorrem 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 veno oclusiva hepática (DVOH):

- Doença veno oclusiva hepática (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, bussulfano ou outros agentes têm provado ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença veno oclusiva hepática (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).
- Foi relatado o desenvolvimento da doença veno oclusiva hepática em pacientes que receberam baixas doses imunossupressoras de ciclofosfamida, por longos períodos de tempo.
- Como complicação da doença veno oclusiva hepática (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 da doença veno oclusiva hepática (doença no fígado que causa obstrução dos vasos sanguíneos) associadas ao uso da ciclofosfamida com desfechos fatais.
- Fatores associados com o aumento do risco de desenvolvimento da doença veno oclusiva hepática (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 e;
 - Baixas pontuações de desempenho.

- Uso em pacientes com deficiência hepática grave

A insuficiência hepática pode estar associada à diminuição da ativação da ciclofosfamida. Isso pode alterar a eficácia do tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) e deve ser considerado ao selecionar a dose e avaliar a resposta à dose selecionada.

Genotoxicidade:

- A ciclofosfamida é genotóxica e mutagênica, afeta células somáticas germinativas femininas e masculinas. Assim, as mulheres não devem engravidar e os homens não devem conceber um filho durante o tratamento com ciclofosfamida.
- Adicionalmente, os homens não devem, sob quaisquer circunstâncias, conceber uma criança nos primeiros 6 meses após o fim do tratamento.
- Estudos realizados com animais indicam que a exposição dos oócitos durante o desenvolvimento folicular pode resultar na diminuição da taxa de implantação do zigoto 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:

Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por 6 meses para homens sexualmente ativos e 12 meses para mulheres sexualmente ativas, após a conclusão do tratamento.

- A ciclofosfamida interfere na oogênese e na espermatogênese. Pode causar esterilidade em ambos os sexos.
- O desenvolvimento da esterilidade parece depender da dose de ciclofosfamida, da duração do tratamento, e do estado da função das gônadas no momento do tratamento.
- A esterilidade induzida pelo uso de ciclofosfamida pode ser irreversível em alguns pacientes.

Pacientes do sexo feminino:

- Amenorreia transitória ou permanente, associada à diminuição de estrogênio e aumento da secreção de gonadotrofina se desenvolve em uma proporção significativa de mulheres tratadas com ciclofosfamida.
- Para mulheres em idade avançada, a amenorreia pode ser permanente.
- Oligomenorreia também foram associadas ao tratamento com a ciclofosfamida.
- Meninas tratadas com ciclofosfamida durante a puberdade geralmente desenvolvem características sexuais secundárias normalmente e tem menstruações regulares.
- 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 ou azoospermia, que normalmente são associados com o aumento de secreção de gonadotropina, porém com secreção normal de testosterona.
- A potência e a libido sexual continuam intactas para esses pacientes.
- Meninos tratados com ciclofosfamida durante a puberdade normalmente desenvolvem características sexuais secundárias, porém podem ter oligospermia ou azoospermia.
- Algum grau de atrofia testicular pode ocorrer.
- Azoospermia induzida pelo uso de ciclofosfamida é reversível em alguns pacientes, porém a reversibilidade não ocorre por vários anos após a interrupção da terapia.
- Homens estéreis temporariamente pelo uso da ciclofosfamida tiveram filhos posteriormente.

Reações anafiláticas, sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes:

- Reações anafiláticas incluindo respostas fatais foram reportadas com o uso associado à ciclofosfamida.
- Possíveis reações de sensibilidade cruzada 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 foi relatada e pode ser acentuada com o aumento da dose do tratamento.
- Alopecia pode progredir para perda total de cabelo.
- O crescimento do cabelo é esperado após o tratamento com o 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 vômito.
- Diretrizes atuais sobre o uso de antieméticos para a prevenção e alívio das náuseas e vômitos devem ser consideradas.
- O consumo de álcool pode aumentar a indução de náuseas e vômitos gerados pela ciclofosfamida.

Estomatite:

- A administração de ciclofosfamida pode causar estomatite (mucosite oral).
- Diretrizes atuais sobre medidas de prevenção e alívio da estomatite devem ser consideradas.

Injeções paravenosas:

- Os efeitos citotóxicos 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: 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 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 se a contagem de leucócitos for inferior a 3000/mm³, 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 mieloproliferativo e linfoproliferativo. Neoplasias secundárias desenvolvem-se com maior frequência em pacientes tratados com ciclofosfamida portadores de doença mieloproliferativa primária na qual os processos imunes estejam 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.

Uso geriátrico: Dados insuficientes a partir de estudos clínicos de ciclofosfamida em linfoma maligno, mieloma múltiplo, leucemia, micose fungóide, neuroblastoma, retinoblastoma, carcinoma da mama estão disponíveis para pacientes com 65 anos ou mais 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 da 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: O tratamento com ciclofosfamida pode ser teratogênico para o 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 a 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. Se o paciente não engravidar durante o tratamento, a oportunidade de consulta genética deve ser aproveitada.

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 para o leite materno. Neutropenia, trombocitopenia, baixa hemoglobina e diarreia foram relatadas em crianças amamentadas por mulheres tratadas com ciclofosfamida. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Genuxal (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 realizado pelo médico com análise de caso a caso. Isto se aplica em particular, em conjunção com o álcool.

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

6. 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 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 reduzem a ativação da ciclofosfamida e por consequência reduz a eficácia do tratamento são:

- Aprepitant;
- Bupropiona;
- Bussulfano: além da ativação reduzida da ciclofosfamida, foi relatado que o clearance 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 debussulfano.
- 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;
- Tiotepa: inibição da bioativação de ciclofosfamida por tiotepa em regime de altas doses de quimioterapia foi avaliado quando a tiotepa 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: o potencial de indução enzimático microsossomal hepático 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 corticosteroides.
- 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 associado 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 uma diminuição na área sob a curva de ciclofosfamida.

Interações farmacodinâmicas e interações de mecanismo desconhecido que afetam negativamente o uso de ciclofosfamida: O uso combinado ou sequencial de ciclofosfamida e outros agentes com toxicidade similar, podem causar efeitos tóxicos.

Aumento da hematotoxicidade e/ou imunossupressão podem ser resultados do uso de ciclofosfamida combinado com:

- Inibidores de ECA: podem causar leucopenia;
- Natalizumabe;
- Paclitaxel: aumento de hematotoxicidade foi reportado quando administrado com ciclofosfamida após infusão de paclitaxel;
- Diuréticos tiazídicos;
- Zidovudina;

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

- Antraciclínicas;
- Citarabina;
- Pentostatina;
- Radioterapia na região cardíaca
- Trastuzumabe;

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 com o 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.
- Inibidores de protease: aumento da incidência de mucosite;
- Alopurinol e hidroclorotiazida: antensificação de efeito mielossupressor.

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, a adição de etanercept ao tratamento padrão com ciclofosfamida foi associada a uma maior incidência de tumores sólidos não cutâneos.

Metronidazol: Encefalopatia aguda foi relatada em um paciente recebendo ciclofosfamida e metronidazol, embora a associação causal não ser 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 tromboembolísticas.

Interações que afetam a farmacocinética e ação de outras substâncias:

Bupropiona: A ciclofosfamida metabolizada por CYP2B6 pode inibir o metabolismo de bupropiona. A ativação de bupropiona pode ser reduzida, resultando na diminuição de eficácia.

Cumarinas: Tanto um aumento (aumento do risco de hemorragia) quanto uma diminuição (diminuição da anticoagulação) em 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. Este pode prolongar o bloqueio muscular produzido pela succinilcolina. Apnéia prolongada pode ocorrer com coadministração de relaxantes musculares despolarizantes (ex: succinilcolina). Se um paciente tiver sido tratado com ciclofosfamida 10 dias antes de ser programado para 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 no intestino, o que resulta na diminuição da eficácia terapêutica.

Vacinas: Os efeitos imunossupressores da ciclofosfamida podem ser esperados para reduzir a resposta para vacinação. As utilizações de vacinas podem 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

7. 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 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Bula para o Profissional de Saúde

Posologia

Terapia adjuvante de câncer de mama e terapia paliativa de câncer de mama metastático: Protocolo CMF típico “por 6 ciclos”: 100 mg/m² 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 100 mg/m² área superfície corpórea (ASC).

Granulomatose de Wegener: 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/mm³). 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: Pacientes com insuficiência hepática grave 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, a redução da dose em 25% é uma recomendação comum para níveis séricos de bilirrubina de 3,1 para 5 mg/mL.

Pacientes com insuficiência renal: Pacientes com insuficiência renal, particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, 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 [mL]	Contagem de plaquetas [mL]	
> 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, renal, cardíaca 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. O revestimento dos comprimidos evita o contato direto de pessoas que manuseiam os comprimidos com a substância ativa. Para prevenir a exposição inadvertida de terceiros à substância ativa, os comprimidos não devem ser divididos ou esmagados.

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, com níveis semelhantes de toxicidade, pode ser necessário reduzir a dose ou aumentar os intervalos sem tratamento.

A utilização de substâncias que estimulam a hematopoese pode ser considerada para reduzir os riscos de complicações mielossupressoras 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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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, náuseas, vômitos e estomatite, para mais informações vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

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 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

As frequências dos efeitos colaterais são baseadas nas seguintes categorias:

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.	

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

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
Infecções e Infestações	Infecção ¹	Comum
	Pneumonias ²	Incomum
	Sepse ¹	Incomum
	Choque séptico	Muito rara
Neoplasmas benignos, malignos e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Tumor secundário ⁴	Rara
	Leucemia aguda	Rara
	Síndrome mielodisplásica	Rara
	Câncer de bexiga	Rara
	Câncer de uretra	Rara
	Síndrome da lise tumoral	Muito rara
	Linfomas	Desconhecido
	Progressão de doenças malignas	Desconhecido
	Sarcomas	Desconhecido
	Carcinoma de células renais	Desconhecido
	Carcinoma de células da pelve renal	Desconhecido
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Câncer de tireoide	Desconhecido
	Efeitos carcinogênicos na prole	Desconhecido
	Mielossupressão	Muito comum
	Leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Agranulocitose	Muito comum
	Anemia	Muito comum
	Pancitopenia	Muito comum
	Diminuição de hemoglobina	Muito comum
	Neutropenia febril	Comum
	Coagulação intravenosa disseminada	Muito rara
	Síndrome hemolítica-urêmica	Muito rara
	Granulocitopenia	Desconhecido

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Linfopenia	Desconhecido
Distúrbios do sistema imune	Imunossupressão Reações de hipersensibilidade Choque anafilático Reações anafilática / anafilactóide	Muito comum Incomum Muito rara Muito rara
Distúrbios endócrinos	Síndrome de secreção inadequada de ADH (SIADH) Intoxicação por água	Muito rara Desconhecida
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	Anorexia Desidratação Hiponatremia Retenção de líquido Alteração do nível de glicose no sangue (aumento ou diminuição)	Comum Rara Muito rara Muito rara Desconhecido
Doenças psiquiátricas	Estado confuso	Muito rara
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica Polineuropatia Neuralgia Tontura Convulsões Encefalopatia Parestesia Alterações no paladar Neurotoxicidade Disgeusia Hipogeusia Encefalopatia hepática Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível Mielopatia Disestesia Hipoestesia Tremor Parosmia	Incomum Incomum Incomum Rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios oculares	Visão turva Distúrbios visuais Conjuntivite Edema nos olhos	Rara Muito rara Muito rara Muito rara

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Aumento do lacrimejamento	Desconhecido
Distúrbios do ouvido e labirinto	Surdez Zumbido	Incomum Desconhecido
Distúrbios cardíacos	Cardiomiopatia Miocardite Insuficiência cardíaca (incluindo casos fatais isolados) Taquicardia Arritmia Arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular e fibrilação ventricular) Arritmias supraventriculares Fibrilação atrial Parada cardíaca Infarto do miocárdio Pericardite Choque cardiogênico Derrame pericárdico / tamponamento cardíaco Sangramento do miocárdio Insuficiência cardíaca esquerda Bradicardia 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 Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios vasculares	Sensação de calor Pressão arterial baixa Tromboembolismo Hipertensão Hipotensão Embolia pulmonar Trombose venosa Vasculite Isquemia periférica	Incomum Incomum Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbio respiratório, torácico e do mediastino	Pneumonite ⁴ Síndrome respiratória aguda Fibrose pulmonar intersticial crônica Edema pulmonar	Rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Hipertensão pulmonar Broncoespasmo Dispneia Hipóxia Tosse Distúrbios indefinidos da função pulmonar Congestão nasal Desconforto nasal Dor orofaríngea Rinorréia Espirros Doença pulmonar veno-oclusiva Bronquiolite obliterativa Pneumonia Alveolite alérgica Derrame pleural	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios gastrointestinais	Estomatite Diarreia Vômito Constipação Náusea Enterocolite hemorrágica Pancreatite aguda Ascite Ulceração mucosa Hemorragia gastrointestinal Dor abdominal Inflamação da glândula parótida Colites Enterites Apendicites	Comum Comum Comum Comum Comum Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática Doença do fígado veno-oclusiva⁴ Aumento de bilirrubina sérica Aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, gama GT, fosfatase alcalina) Ativação de hepatite viral	Comum Rara Rara Rara Muito rara

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Hepatomegalia Icterícia Hepatite Hepatite colestática Hepatite citolítica Colestase Encefalopatia hepática Hepatotoxicidade com insuficiência hepática	Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia Exantema Dermatites Descoloração de palmas, unhas das mãos e solas dos pés Síndrome de Stevens Johnson Necrólise epidérmica tóxica Eritema multiforme Lesão cutânea por radiação Queimaduras por radiação Prurido (incluindo coceira inflamatória) Vermelhidão da pele Erupção cutânea tóxica Síndrome eritrodiestesia palmo-plantar Urticária Formação de bolhas Vermelhidão da pele Inchaço facial Hiperidrose	Muito comum 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	Rabdomiólise Escleroderma Câimbras musculares Mialgia Artralgia	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios renais e urinários	Cistites Microhematúria Cistite hemorrágica (incluindo casos fatais isolados) Macroematuria Sangramento suburotelial	Muito comum Muito comum Comum Comum Muito rara

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	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 insípido nefrogênico Células epiteliais da bexiga atípica Aumento de ureia no sangue	Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido 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 ⁵ Azoospermia ⁵ Oligospermia ⁵ 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 Desconhecido
Anomalias congênitas, familiares e genéticas	Morte do feto no útero Deformidade fetal Retardo do crescimento fetal Toxicidade fetal (incluindo mielossupressão /gastroenterite)	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Alterações gerais no local de administração	Febre Calafrios Astenia Fadiga Desconforto	Muito comum Comum Comum Comum Comum

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Inflamação das mucosas	Comum
	Dor no peito	Rara
	Dor de cabeça	Muito rara
	Dor	Muito rara
	Falência múltipla de órgãos	Muito rara
	Flebite	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
Investigações	Síndrome de hiperuricemia devido à lise tumoral	Muito rara
	Aumento de lactato desidrogenase	Desconhecido
	Aumento de proteína C reativa	Desconhecido

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

² Inclui resultados fatais

³ Inclui leucemia mielóide aguda e leucemia promielocítica aguda.

⁴ Terapias com altas doses: muito comum.

⁵ 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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

- 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 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.

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

III) DIZERES LEGAIS:

Importado e Registrado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil.

CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC: 0800 012 5522

www.baxter.com.br

Registro: 1.0683.0168

Produzido por:

Prasfarma S.L.

Manlleu – Espanha

Baxter e Genuxal são marcas da Baxter International Inc. ou de suas subsidiárias.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em: 29/05/2026.



FAVOR RECICLAR

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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
29/05/2026	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2026	0224094262	11006 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	06/03/2026	Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 75 ML
12/12/2025	1595381252	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 75 ML
18/04/2025	0532981251	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 75 ML

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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
21/07/2021	2925230210	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais Contraindicações Advertências e precauções Reações adversas	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML
24/07/2020	2418299201	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML

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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
16/05/2019	0436199197	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações adversas	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML
11/10/2017	2105969171	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML

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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
09/02/2015	0123844152	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML

GENUXAL
(ciclofosfamida monoidratada)

BAXTER HOSPITALAR LTDA.

PÓ ESTÉRIL PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Frasco-ampola de 1000 mg

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**GENUXAL**

ciclofosfamida monoidratada

APRESENTAÇÕES

Pó estéril para solução injetável: Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 1000mg

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de 1000 mg contém:

ciclofosfamida monoidratada1069 mg

(equivalente à ciclofosfamida anidra 1000 mg e 83,9% (v/v) de álcool desidratado.)

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**1. INDICAÇÕES**

Genuxal (ciclofosfamida) é um agente quimioterápico indicado para o uso em combinação com outro agente antineoplásico em tratamento quimioterápico para os seguintes casos:

- Terapia de indução de remissão e consolidação de leucemia linfoblástica aguda;
- Indução de remissão do linfoma de Hodgkin clássico em combinação com outros agentes terapêuticos e como terapia de segunda linha em doença refratária ou com recidivas em combinação com outros agentes terapêuticos (regime de C-MOPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e/ou prednisona), subtipos:
 - Linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular;
 - Linfoma de Hodgkin clássico, rico em linfócitos;
 - Linfoma de Hodgkin clássico, celularidade mista;
 - Linfoma de Hodgkin clássico, depleção linfocítica;
- Tratamento de linfoma não-Hodgkin em monoterapia ou em combinação com outros agentes terapêuticos (regime CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), dependendo do tipo histológico e a fase da doença, e como terapia de segunda linha em doença resistente em combinação com transplante autólogo de células troco, subtipos:
 - Linfoma difuso de grandes células B;
 - Linfoma de células T;
 - Linfoma anaplásico;
 - Linfoma de células do manto;
- Leucemia linfocítica crônica, após resposta insuficiente do tratamento padrão;
- Indução de remissão em plasmacitoma (também pode ser indicado em combinação com prednisona);
- Terapia adjuvante de câncer de mama após a ressecção do tumor ou mastectomia;
- Terapia paliativa de câncer de mama avançado;
- Câncer de ovário avançado;

- Câncer de pulmão de pequenas células em combinação com outros agentes terapêuticos (regime CAV: ciclofosfamida, doxorubicina e/ou vincristina), como quimioterapia subsequente para doença em estágio extensivo, com recidivas após 2-3 meses a até 6 meses (tumor raramente sensível à ciclofosfamida);
- Neuroblastoma;

Condições antes do transplante de medula óssea halogênica em:

- Anemia aplásica grave como monoterapia ou em combinação com globulina antiplaquetária;
- Leucemia mielóide aguda e leucemia linfoblástica aguda, em combinação com radioterapia (corpo inteiro) ou bussulfano;
- Leucemia mielóide crônica em combinação com radioterapia (corpo inteiro) ou bussulfano.

Nota: indicação para transplante de medula óssea e, portanto, para a terapia anterior condicionada com Genuxal (ciclofosfamida) depende de uma complexa série de fatores e devem ser decididas em uma base individual. Os fatores significativos que incluem o estágio da doença são: prognóstico (grupo de risco), natureza e o sucesso do tratamento anterior da doença base, idade do paciente e condição geral, bem como a disponibilidade de um doador de medula óssea adequada.

Doenças autoimunes com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener.

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).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Câncer de mama: A associação de um taxano à antraciclina como base da quimioterapia adjuvante prolonga a sobrevida de pacientes com câncer de mama precoce com linfonodo positivo. No entanto, se é preferível um taxano em regime de dose-densa permanece desconhecido. Foi realizado um estudo randomizado para comprovar a eficácia da dose densa de paclitaxel *versus* docetaxel em seguida a 5-fluorouracila, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC), como quimioterapia adjuvante, em mulheres com linfonodo positivo de câncer de mama precoce. Mulheres operadas por câncer de mama com HER2-negativo e, pelo menos, um linfonodo axilar infiltrado foram randomizadas para receber quatro ciclos de FEC (700/75/700 mg/m²) seguidos por quatro ciclos paclitaxel (175 mg/m²) ou docetaxel (175 mg/m²). Todos os ciclos foram administrados a cada 14 dias com associação de G-CSF. O objetivo primário foi à sobrevida livre de doença (SLD) em 3 anos. Entre 2004 e 2007, 481 mulheres foram randomizadas para paclitaxel (N = 241) e docetaxel (N = 240). Depois de um período de acompanhamento médio de 6 anos, 51 (21%) e 48 (20%) mulheres tiveram recidiva da doença (P = 0,753) e não houve diferença significativa na SLD entre o paclitaxel e o docetaxel (SLD em 3 anos: 87,4 *versus* 88,3%, respectivamente; P = 0,633). As toxicidades foram passíveis de controle, com graus 2-4 de neutropenia em 21 contra 31% (P = 0,01), trombocitopenia em 0,8% contra 3,4% (P = 0,06) e algum grau de neurotoxicidade em 17% comprada a 7,5% (P = 0,35) nos pacientes tratados com paclitaxel e docetaxel, respectivamente. Não ocorreram mortes por toxicidade. Em conclusão, a dose densa de paclitaxel *versus* docetaxel após FEC como adjuvante da quimioterapia, resultou em uma taxa de SLD em 3 anos semelhante em mulheres com câncer de mama precoce com linfonodo axilar positivo. Devido ao seu perfil de toxicidade mais favorável, o paclitaxel é o taxano de escolha, neste cenário.¹

Foi avaliada a taxa de resposta patológica completa (RPC) após a quimioterapia neoadjuvante com epirrubicina (E), ciclofosfamida (C) e docetaxel, com e sem a adição de bevacizumab, em pacientes com câncer de mama triplo negativo (CMTN).

Pacientes com cT1c-4d CMTN não tratados apresentaram um subconjunto estratificado de 1.948 participantes das partes de pacientes com HER2-negativo do estudo GeparQuinto. Os pacientes foram randomizados para receber quatro ciclos de CE (90/600 mg/m² q3w) seguidos por quatro ciclos de docetaxel (100 mg/m²; q3w) com ou sem bevacizumab (15 mg/kg; q3w) adicionado à quimioterapia. Os pacientes foram randomizados para quimioterapia sem (N = 340) ou com bevacizumab (N = 323). As taxas de RPC foram de 27,9% e 39,3%, sem e com bevacizumab (P = 0,003). De acordo com as definições de RPC, a adição de bevacizumab aumentou esta taxa a partir de 30,9% para 41,8% (P = 0,0040, 36,2% para 46,4% (P = 0,009) e de 32,9% para 43,3% (P = 0,007). O tratamento com bevacizumab (OR 1,73, intervalo de

confiança de 95% (IC) 1,23-2,42; $P = 0,002$), o estágio menor do câncer (OR 2,38, IC 95% 1,24-4,54; $P = 0,009$) e os cânceres de grau 3 (OR 1,68, IC 95% 1,14-2,48; $P = 0,009$) foram confirmados como preditores independentes de maior RPC pela análise de regressão logística multivariada. Foi concluído que a adição de bevacizumab para quimioterapia de CMTN aumenta significativamente as taxas de RPC.²

Câncer de mama – CAF (ciclofosfamida, doxorrubicina e fluorouracil): O uso combinado de 5-fluorouracil, metotrexato e citoxan tornou-se padrão de terapia combinada para tratamento de câncer de mama metastático nos últimos anos e agora é usado como terapia adjuvante em doença primária. Tornou-se importante comparar a mais comum e sucedida terapia de combinação para câncer de mama metastático (citoxan, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF)) com adriamicina em combinação. Assim, um ensaio clínico prospectivo randomizado de CMF foi realizado comparando este regime com citoxan, adriamicina e 5-fluorouracil (CAF). Um estudo clínico prospectivo randomizado foi conduzido comparando a resposta clínica de 78 pacientes não tratados anteriormente com câncer de mama metastático avançado, tratados com uma combinação de ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) ou uma combinação de ciclofosfamida, adriamicina e 5-fluoracil (CAF). 62% dos pacientes que receberam CMF responderam ao tratamento em comparação com uma taxa de resposta de 82% para os pacientes que receberam CAF. Este estudo mostrou que CAF é eficaz para indução do regime para o câncer de mama. Em adição, este estudo mostrou que não houve uma diferença significativa na duração da resposta para os dois regimes, CAF e CMF.³

Câncer de mama – CMF (ciclofosfamida, metotrexate e fluorouracil): Prolongada quimioterapia cíclica combinada com ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil foi avaliada como tratamento adjuvante para mastectomia radical em câncer de mama primário com linfonodos axilares positivos. Pacientes ($N = 391$) foram separados conforme a idade, número de linfonodos axilares comprometidos e tipo de mastectomia (convencional radical ou expandida). Os pacientes foram randomizados para receber CMF por 12 ciclos ou nenhum outro tratamento adicional. 386 pacientes ($N = 386$) foram considerados avaliáveis. Análises estatísticas foram realizadas em proporções totais de falhas no tratamento e na distribuição do tempo de falhas do tratamento. Após 27 meses de estudo, falha de tratamento ocorreu em 24% dos 179 pacientes do grupo controle e em 5,3% das 207 mulheres que receberam terapia combinada (P inferior a 10^{-6}), vantagem estatística significativa em todos os subgrupos de pacientes. Pacientes com 4 ou mais linfonodos positivos axilares apresentaram um maior percentual de recaídas do que aqueles com menor número de nódulos. As novas manifestações clínicas iniciais ocorreram em locais distantes em 81,5% dos pacientes com recidivas. Quimioterapia de longo prazo produziu uma toxicidade aceitável, permitindo assim a administração de um percentual elevado do medicamento. Os autores concluíram que os pacientes com câncer de mama potencialmente curáveis e com linfonodos axilares positivos no momento da mastectomia mostram uma redução estaticamente significativa na taxa de recorrência durante os primeiros 27 meses após a mastectomia radical quando tratados com quimioterapia cíclica combinada prolongada. Atualmente, a vantagem do CMF aparece estaticamente evidente em todos os subgrupos de pacientes. Estes resultados devem ser considerados com cautela, uma vez que, atualmente os efeitos dessa terapia na sobrevida e possíveis efeitos colaterais a longo prazo permanecem desconhecidos.⁴

Terapia em combinação com ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil (CMF) foi comparada com ciclofosfamida, adriamicina e fluorouracil (CAF) como adjuvante à mastectomia radical modificada em câncer de mama primário operável com linfonodos axilares positivos. Pacientes que se submeteram à mastectomia radical modificada foram incluídos neste estudo. A quimioterapia foi iniciada duas a quatro semanas após a mastectomia e continuou até 6 ciclos. Quarenta ($N = 40$) pacientes foram randomizados para terapia de CMF ($N = 30$) ou CAF ($N = 10$). Após 18 meses de estudo ocorreu falha de tratamento em 10% dos pacientes de cada grupo. As novas manifestações clínicas ocorreram localmente em 75% e à distância em 25% dos pacientes com recidivas. Quimioterapia de longo prazo produziu uma toxicidade aceitável, permitindo assim administração de um elevado percentual da dosagem do medicamento. Este estudo indica que os regimes CMF e CAF têm eficácia e toxicidade comparáveis em quimioterapia adjuvante e cirurgia para câncer de mama.⁵

O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia relativa de doxorrubicina *versus* metotrexato em combinação com ciclofosfamida intravenosa e 5-fluoracil (FAC *versus* CMF) como quimioterapia adjuvante para câncer de mama operável. Durante um período de 4 anos, 985 mulheres submetidas à cirurgia curativa de câncer de mama (T1–3 N0–2 M0, estágio I–IIIA, UICC) de 9 hospitais foram estratificadas em relação ao envolvimento de linfonodos axilares (linfonodos positivos *versus* linfonodos negativos) e randomizadas para receber FAC (500/50/500/m²) a cada 3 semanas durante 6 ciclos ou CMF

(600/60/600/m²) a cada 3 semanas durante 6 ciclos. A intensidade relativa das doses de FAC e CMF foi de 87% e 85% das doses previstas, respectivamente. Dados não ajustados indicaram uma tendência não significativa para resultados melhores com FAC. No subgrupo prospectivamente formado por pacientes com linfonodos negativos, a sobrevida livre de doença e sobrevida global foram estatisticamente superiores no braço de tratamento com FAC (P = 0,041 e 0,034 respectivamente), mas esta vantagem não foi vista no subgrupo dos pacientes com linfonodos positivos. Ajustando os dados para o tamanho do efeito do tratamento e possíveis interações (número de linfonodos positivos, tamanho do tumor e centro de tratamento), o risco relativo (RR) de recorrência da doença e morte foram significativamente inferiores com o tratamento de FAC (RR 1.2, P = 0.03, e RR 1.3, P = 0.05, respectivamente). Este resultado deve-se principalmente à diferença observada na população de pacientes com linfonodos negativos. A toxicidade foi leve: FAC induziu mais alopecia, vômito, mucosite e cardiotoxicidade; última foi de preocupação clínica, mas foi de baixa densidade e gerenciável. CMF induziu mais conjuntivite e ganho de peso. Não houve mortes devido a toxicidade do tratamento. Doxorubicina em combinação com dia 1, ciclofosfamida e 5-fluorouracil IV é superior ao metatrexato em combinação com dia 1, ciclofosfamida e 5-fluorouracil IV como quimioterapia adjuvante para câncer de mama operável. O efeito do tratamento é particularmente evidente em pacientes com linfonodo negativo. Embora a toxicidade clínica de FAC seja maior do que a de CMF, os níveis foram manejáveis e clinicamente aceitáveis. ⁶

Linfoma não-hodgkin: O aumento da intensidade da dose (ID) da quimioterapia para pacientes com Linfoma não-Hodgkin (LNH) agressivo pode melhorar os resultados à custa do aumento da toxicidade. Esta questão foi abordada em um estudo randomizado com o objetivo de dobrar a ID de fármacos mielossuppressores. Entre 1994 e 1999, 250 pacientes não tratados previamente com LNH agressivo foram selecionados para o tratamento com 6 ciclos padrão 3 vezes por semana ou a quimioterapia intensiva: s-CEOP-ciclofosfamida 750, epirrubina 75, vincristina de 1,4 mg/m² todos no dia 1, e prednisolona 100 mg de 1-5 dias; i-CEOP 1500 ciclofosfamida, epirrubina 150, vincristina de 1,4 mg/m² no dia 1, todos, prednisolona e 100 mg de 1-5 dias. O ponto final primário da sobrevida global (OS) foi de 5 anos. Relativa aos pacientes s-CEOP, pacientes i-CEOP alcançaram um aumento de 78% no OS da ciclofosfamida e epirrubina. Apesar disso, não houve diferença significativa em nenhum desfecho: 5 anos de OS (56,7% i-CEOP; 55,1% s-CEOP; P = 0,80), 5 anos de sobrevida livre de progressão (PFS; 41% i-CEOP; 43 % s-CEOP; P = 0,73), o tempo de 5 anos até a progressão (TTP; 44% i-CEOP; 47% s-CEOP; P = 0,72), ou remissão completa (CR) + CR não confirmados (CRU) taxas (53% i-CEOP; 59% s-CEOP; P = 0,64). O acompanhamento à longo prazo (10 anos) também não apresentou diferenças significativas em OS, PFS ou HP. O braço i-CEOP teve maior taxa de neutropenia febril (70 *versus* 26%), hospitalizações, utilização de produtos derivados do sangue, toxicidades hematológicas e gastrointestinais, e menor qualidade de vida pontuação durante o tratamento, embora sem diferenças significativas de 6 meses mais tarde. No tratamento da LNH agressivo com prirituximab, aumentando-se 01 não resultou em melhores resultados, enquanto, ao mesmo tempo, contribuiu para o aumento da toxicidade. ⁷

Linfoma não-hodgkin - CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina e cloridrato de prednisolona): O objetivo do estudo foi comparar a eficácia e segurança de um regime CHOP quinzenal constituído por ciclofosfamida (CPA), doxorubicina (DOX), vincristina (VCR) e prednisolona (PSL), e a eficácia e segurança do regime THPCOP quinzenal contendo pirarubicina (THP), uma antraciclina com menos cardiotoxicidade do que DOX.

Um estudo prospectivo, randomizado de fase II com 80 pacientes (CHOP 40 receptoras ou THP-COP) com menos de 70 anos de idade com linfoma não-Hodgkin (LNH) não tratado previamente agressivo. Os regimes consistiram de DOX ou THP de 50 mg/m², CPA 750 mg/m² VCR 1,4 mg/m², e 100 mg PSL/corpoal, administradas durante 5 dias a cada 2 semanas durante oito ciclos.

Não foram encontradas diferenças significativas nos fatores conhecidos de prognósticos entre os dois grupos. A taxa de remissão completa foi de 72,5% (72,5% para CHOP e 72,5% para THP-COP). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 49,2% (43,7% para CHOP e 54,0% para THP-COP). Quando os pacientes foram divididos em grupos com fatores de prognóstico favoráveis ou deficientes de acordo com o índice prognóstico internacional, a sobrevida do primeiro grupo (G/LI) foi superior à do grupo mais antigo (HI/H), independentemente do regime de quimioterapia (P <0,001). Apesar da cardiotoxicidade de terceiro grau que ocorreu em um paciente no grupo CHOP, não ocorreram reações tóxicas fatais em ambos os grupos. O THP-COP produziu resultados equivalentes aos de CHOP sobre eficácia e segurança em pacientes com LNH agressivos com menos de 70 anos de idade.

Embora ambos os regimes de tratamento foram eficazes naqueles pacientes com fatores prognósticos favoráveis, o resultado não foi satisfatório para o tratamento de pessoas com fatores de mau prognóstico.⁸

CHOP é um regime de primeira geração, a combinação de quimioterapia consistindo em ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona apresenta taxa de cura de aproximadamente 30% em pacientes em estágios avançados com linfoma não-Hodgkin de grau intermediário ou de alto grau, em ensaios nacionais e em cooperativa do grupo. No entanto, estudos em instituições individuais sugeriram que 55 a 65% destes pacientes podem ser curados por regimes de terceira geração, tais como os que consistem de metotrexato em dose baixa com leucovorina, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona (m-BACOD); prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido e seguido de citarabina, bleomicina, vincristina, metotrexato e com leucovorina (PROMACE-CytaBOM); e metotrexato com leucovorina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, bleomicina e (MACOP-B).

Para fazer uma comparação válida destes regimes, a Southwest Oncology Group e o Eastern Cooperative Oncology Group iniciaram um estudo prospectivo, randomizado de fase III. Os objetivos do estudo foram à taxa de resposta, tempo de falha do tratamento, a sobrevida global e a incidência de toxicidade grave ou com risco de vida. A intensidade da dose foi calculada e analisada. Dos 1138 pacientes avaliados para inclusão no estudo, 899 foram elegíveis. Cada grupo de tratamento tinha pelo menos 218 pacientes. Os fatores prognósticos conhecidos foram igualmente distribuídos entre os grupos. Não houve diferenças significativas nas taxas de resposta parcial e completa nos grupos tratados. Em três anos, 44% de todos os pacientes estavam vivos sem doença; não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (41% dos grupos de CHOP e MACOP-B e 46% dos grupos M-BACOD e PROMACE-CytaBOM; $P = 0,35$). A sobrevida global em três anos foi de 52 (50% dos grupos PROMACE-CytaBOM e MACOP-B, 52% no grupo m-BACOD, e 54% no grupo CHOP; $P = 0,90$). Não houve nenhum subgrupo de pacientes em que a sobrevida foi melhorada por um regime de terceira geração. Reações tóxicas fatais ocorreram em 1% do grupo CHOP, 3% do grupo PROMACE-CytaBOM, 5% do grupo m-BACOD, e 6% do grupo MACOP-B ($P = 0,09$).

O regime CHOP permanece como melhor escolha para tratamento disponível para pacientes com linfoma não-Hodgkin em estágio avançado de grau intermediário ou de alto grau.⁹

Leucemia linfocítica crônica: Terapia combinada com fludarabina tem atingido um aumento na popularidade para o tratamento de leucemia linfocítica crônica (LLC). Entre as terapias, a combinação de fludarabina/ciclofosfamida (FC) é, de longe, o melhor regime estudado. Os pacientes que recebem FC apresentaram taxa de resposta (TR) de 70% - 94% com 11% - 34% taxa de remissão completa (RC). Em pacientes não tratados previamente para LLC, foram observados TR de 64% - 88% com 21% - 46% as taxas de RC. Os principais efeitos colaterais do FC são mielotoxicidade e infecções; a maioria das complicações relatadas são: febre de origem desconhecida, infecções do trato respiratório superior, ou infecção por vírus da herpes. Há provavelmente uma correlação entre a dose mais elevada de ciclofosfamida ($> 750 \text{ mg} / \text{m}^2$ por ciclo de tratamento) e um aumento do número de complicações infecciosas graves. Resultados semelhantes foram relatados em relação aos TR e efeitos colaterais da terapia combinada de fludarabina/epirrubina. A combinação tripla de terapia combinada com fludarabina/ciclofosfamida/mitoxantrona e fludarabina com anti-CD20 (rituximab) ou anticorpo anti-CD52 (Campath-1H), pode até ser mais promissora, uma vez que, um número relevante de remissões moleculares completas são alcançadas com essas drogas. O papel preciso de combinações de fludarabina no âmbito da estratégia global de tratamento continua a ser determinado. A recomendação atual é utilizar estas combinações em casos com recidiva, enquanto a sua utilização na terapia de primeira linha deve ser investigada em protocolos clínicos. Assim, continua-se demonstrando se os pacientes com leucemia linfocítica crônica atingem uma melhora da sobrevida global com quimioterapias combinadas.¹⁰

Leucemia linfocítica crônica - ciclofosfamida, vincristina e prednisona: O Grupo Cooperativo Espanhol de tratamento de hemopatias malignas (PETHEMA) realizou um ensaio clínico em pacientes com leucemia linfocítica crônica avançada (Fase C), com objetivo de investigar uma forma mais intensa de quimioterapia (por exemplo, COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona)) que seria mais eficaz do que a combinação padrão de CLR intermitente (clorambucil) e PDN (prednisona) no tratamento de pacientes.

Noventa e seis ($n=96$) pacientes com leucemia linfocítica crônica (CLL) (Fase C: anemia e/ou trombocitopenia de origem não imune) foram randomizados para receber clorambucil (CLR) ($0,4 \text{ mg/kg}$ por via oral, dia 6) mais prednisona (PDN) (60 mg/m^2 por via oral, dias 1-5) a cada 2 semanas ou ciclofosfamida (600 mg/m^2 por via intravenosa, dia 6) e vincristina (1 mg/m^2 por via intravenosa, dia 6) e

prednisona (60 mg/m² por via oral, dias 1-5) (COP) a cada mês, durante 5 meses. A remissão completa (RC) foi definida com o desaparecimento total dos sinais e sintomas relacionados com a doença. A remissão parcial (RP) foi definida quando depois do tratamento, o quadro clínico tornou-se menos avançado.

Trinta (59%) respostas foram observadas (8% Cr) com CLR mais PDN e 14 (31%, 2% CR) com COP (P <0,01). A sobrevida não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Pacientes previamente tratados tiveram um número mais baixo de respostas (11/35, 31%) do que aqueles sem tratamento prévio (33/61, 54%) (P <0,05). Pacientes que atingiram uma CR ou uma boa RP tiveram taxa de sobrevida média não atingida em relação àqueles com RP deficiente (média 25,2 meses) ou aqueles que não respondem ao tratamento (média de 11,5 meses) (P <0,005).

Os resultados relevantes obtidos no estudo são (1) como indicado no protocolo, CLR mais PDN produziu um número maior de respostas do que o COP em pacientes com CLL avançada; (2) em termos de sobrevida, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes tratados com CLR mais PDN e COP; (3) os pacientes previamente tratados responderam bem à terapia em relação aos pacientes que não tiveram tratamento administrado anteriormente; (4) os pacientes que respondem à terapia tiveram sobrevida mais longa em relação àqueles que não respondem; (5) a qualidade da resposta medida pelo estágio da doença alcançada após o tratamento parece ser importante na determinação da taxa de sobrevida dos pacientes.¹¹

Durante 5 anos, a terapia com ciclofosfamida, vincristina, prednisona foi estudada em 18 pacientes com leucemia linfática crônica refratária avançada. Detalhe do diagnóstico: Diagnóstico de CLL, linfócitos periféricos no sangue > 15.000 células uL, não imputável a uma doença que não é CLL e uma medula óssea hiperplásica com linfócitos compreendendo ≥50% das células nucleadas no momento do diagnóstico. Todos os pacientes receberam terapia prévia de agente de alquilação, quer isoladamente ou em combinação com corticosteroides.

A quimioterapia foi administrada em intervalos de 3-4 semanas via IV ou ciclofosfamida oral (detalhes do regime: A ciclofosfamida administrada com 800 mg/m² no dia 1 de infusão ou /m²/dia por via oral em dose de 400 mg nos dias 1 - 5. Todos os pacientes receberam vincristina (2 mg IV, dia 1) e prednisona (60-100 mg/m² por via oral, dias 1-5, os ciclos foram repetidos em intervalos de 3 - 4 semanas). As respostas foram avaliadas utilizando critérios baseados no melhoramento de linfócitos periféricos no sangue, linfadenopatias, hepatoesplenomegalia, níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas e os sintomas sistêmicos.

Sessenta e sete por cento dos pacientes mostraram uma resposta clínica objetiva, enquanto 44% do grupo total obteve uma resposta clínica completa ou resposta parcial. A sobrevida média do diagnóstico de CLL foi de 62 meses para todo o grupo, enquanto a sobrevida média desde o início da CVP foi de 30 meses. Pacientes que atingiram uma resposta clínica completa ou uma resposta parcial tiveram uma sobrevida média de 37,5 meses, enquanto os pacientes não responsivos tiveram uma taxa de sobrevida de 5 meses. Todos os pacientes que respondem as melhorias que foram evidentes durante o primeiro mês de tratamento. Oito pacientes tiveram o controle da doença prolongada (duração 1-4 anos), sem terapia de manutenção ou com terapia de manutenção CVP. Apesar do tratamento agressivo um grupo de pacientes exibiu 89% de insuficiência da medula óssea no pré-tratamento, foram observadas 2 mortes no tratamento, devido à infecção. Caso contrário, a toxicidade foi geralmente leve e reversível. De 11 pacientes trombocitopênicos, apenas quatro tiveram uma redução ainda maior em sua contagem de plaquetas e nenhum paciente teve hemorragia grave. Sete dos 12 pacientes com esplenomegalia acentuada e citopenia conseguiram pelo menos uma remissão parcial.

CVP parece ser eficaz sem correr riscos desnecessários para pacientes com leucemia linfocítica crônica refratária e pode oferecer uma alternativa e para esplenectomia em pacientes selecionados.¹²

Leucemia linfoblástica aguda: Apesar da taxa de sobrevida global de quase 80% para leucemia linfoblástica aguda (LLA-T de células T em pacientes pediátricos, há um subconjunto de pacientes refratários para regimes de quimioterapia convencionais e que poderiam beneficiar-se de novas abordagens de tratamento. Ao longo do período de 2 anos, foram tratados 5 pacientes pediátricos refratários com LLA-T, com idade entre 3 e 15 anos, com altas doses de ciclofosfamida (CY) a uma dose de 2.100 mg/m², durante 2 dias consecutivos, isoladamente (N = 1) ou em combinação com outros agentes de quimioterapia (N = 4). Quatro destes cinco pacientes tiveram uma redução de 1,5 log na carga da doença. Três dos cinco pacientes apresentaram qualquer evidência de doença residual mínima (DRM) depois de doses elevadas de CY. Um paciente desenvolveu grau 4 transitório e um paciente desenvolveu grau 3 tífite. Todos os cinco pacientes, na última análise procederam à transplante de células-tronco hematopoéticas, quando os níveis DRM foram

<0,01%. Todos os pacientes com DRM persistente após o tratamento com quimioterapia convencional responderam a CY na dosagem aumentada.¹³

Linfoma de hodgkin: No período de Outubro de 1999 e Maio de 2002, um estudo multicêntrico foi realizado para avaliar crianças e adolescentes com menos de 21 anos com linfoma de Hodgkin em estágio avançado. Noventa e nove pacientes foram incluídos neste estudo, um paciente foi declarado inelegível por causa da incapacidade de obter consentimento adequado.

Os pacientes variaram na idade entre 4 e 20 anos (média de 14 anos). Os números de pacientes masculinos e femininos eram idênticos. 23 pacientes de fase II (23%), 17 de fase III (17%) e 58 de fase IV (59%). Oitenta pacientes (82%) apresentavam uma anterior massa mediastinal na entrada do estudo (51 < um terço do diâmetro intratorácica). A maioria dos pacientes apresentaram característica de alto risco, incluindo sintomas-B (70%), adenopatia hilar (73%), agregado nodal mais do que 10 cm (61%), e três ou mais regiões nodais (74%). Sessenta e quatro (63%) pacientes foram classificados com doença em massa no momento do diagnóstico. O resultado do estudo demonstrou que a intensificação da dose de início com dose escalada BEACOPP não é apenas factível, mas altamente eficaz em crianças e adolescentes com linfoma de Hodgkin em estágio avançado.¹⁴

Linfoma de hodgkin - COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona): Um estudo cooperativo entre vários membros institucionais do Grupo Argentino para Tratamento da Leucemia Aguda (GATLA) foi realizado. Os efeitos foram os seguintes: 1) determinar se o regime de combinação de quatro drogas, ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona (COPP), foram úteis como tratamento de indução para produzir uma taxa de remissão completa mais elevada em pacientes com doença de Hodgkin, linfossarcoma, e retículo-sarcoma de células; 2) comparar a duração da remissão completa em pacientes com diferentes programas de manutenção e naqueles sem terapia adicional.

Cento e noventa pacientes com doença avançada, linfossarcoma, ou sarcoma de células do retículo ativo de Hodgkin foram tratados com uma combinação de ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona (COPP), administrada de forma cíclica a cada mês. Os pacientes com expectativa de menos de 1 mês de vida foram excluídos. No entanto, os pacientes que tiveram quimioterapia ou radioterapia, incluindo o tratamento com um ou mais dos fármacos utilizados no presente estudo, não foram excluídos. A remissão completa foi definida como ausência de qualquer evidência clínica de doença. A remissão parcial foi considerada como sendo redução de mais do que a metade de qualquer massa de tumor mensurável e a ausência de novas lesões. Nenhuma resposta foi definida como evidência inequívoca de persistência ou progressão do tumor.

A remissão completa foi produzida em 91 de 138 (66%) pacientes com doença de Hodgkin e em 39 de 52 (75%) pacientes com linfoma não-Hodgkin (linfossarcoma e sarcoma de células reticulares). A taxa de resposta foi maior nos pacientes que completaram 6 ciclos de tratamento em comparação com aqueles que completaram apenas três a cinco ciclos: 77% *versus* 45%, respectivamente, na doença de Hodgkin, e 85% *versus* 46%, respectivamente, em linfoma não-Hodgkin. A duração média da remissão foi maior nos pacientes com doença de Hodgkin que completaram 6 ciclos (30 meses *versus* 10 meses). A duração média da remissão completa para o linfoma não-Hodgkin foi de 14 meses. A resposta ao tratamento positivamente correlacionada com a taxa de sobrevida. O tempo médio de sobrevida do início do tratamento COPP para pacientes com doença de Hodgkin foram de 7 meses para os que não responderam, 14 meses para aqueles que alcançaram remissão parcial, e mais de 48 meses para aqueles que atingiram a remissão completa. Para os pacientes com linfoma não-Hodgkin, o tempo médio de sobrevida do início do tratamento foi de 24 meses COPP para aqueles que não responderam e aqueles que tiveram remissão parcial, e mais de 32 meses para os alcançaram remissão completa. Dos que responderam a taxa de remissão completa com doença de Hodgkin, 70% ainda estão vivos 84 meses após o diagnóstico, e 63% dos pacientes com linfoma não-Hodgkin estão vivos 48 meses após o diagnóstico.

O presente estudo foi realizado para determinar a eficácia da terapia combinada em associação com quatro drogas de quimioterapias (ciclofosfamida, vincristina, procarbazina e prednisona) (COPP) em pacientes com linfomas em fases tardias, com e sem tratamento prévio. Considerando toda a população de paciente tratado com três ou mais ciclos, a remissão completa foi alcançada em 91 de 138 pacientes (66%) com doença de Hodgkin e em 39 de 52 pacientes (75%) com linfoma não-Hodgkin. Em pacientes que completaram 6 ciclos de tratamento COPP, as taxas de remissão completa de resposta foram de 77% para aqueles com a doença de Hodgkin e 85% para aqueles com linfoma não-Hodgkin. As observações no presente estudo demonstram que, 66% concluídos responderam a remissão, 13% dos pacientes obtiveram

remissão completa somente após o sexto ciclo. Levando em conta esta constatação, é importante ressaltar que o tratamento não deve ser interrompido antes do sexto ciclo, mesmo que a remissão ainda não tenha sido obtida. Além disso, este caso, dois ou mais ciclos seriam aconselháveis, após a conclusão do sexto ciclo. A quimioterapia prévia prejudicou a resposta. Por outro lado, a radioterapia anterior não pareceu afetar a resposta. Pacientes com doença avançada e com sintomas generalizados também mostraram uma resposta adversamente afetada. A duração média completa da remissão em pacientes com doença de Hodgkin após 6 ciclos de tratamento COPP foi de 30 meses, em comparação com 10 meses em pacientes que completaram apenas três a cinco ciclos de COPP. A duração da remissão mantida no programa COPP, usando COPP a cada 3 meses, vinblastina a cada 15 dias, mais um ciclo de COPP a cada 6 meses, ou vinblastina isolada a cada 15 dias, foi semelhante ao do grupo com remissão não mantido. Existem duas grandes diferenças entre o COPP e programas COP. O programa incorpora COPP procarbazina, que não está incluído no programa de COP. A procarbazina é provavelmente tão eficaz como os agentes de alquilação ou alcaloides de vinca para a doença de Hodgkin e pode ser fator importante na diferente duração da remissão. Além disso, o esquema de administração de ciclofosfamida e vincristina é diferente: nos dias 1 e 7 no programa COPP e nos dias 1 e 14 de cada mês no programa COP.¹⁵

Câncer de ovário: Estudo multicêntrico retrospectivo realizado para avaliar a eficácia e segurança de quimioterapia metronômica com ciclofosfamida em pacientes com câncer de ovário.

A ciclofosfamida oral (Genuxal) foi administrada na dose de 50 mg por dia continuamente. A toxicidade e resposta ao tratamento foram avaliadas de acordo com os critérios dos regimes VCI-CTC e RECIST. Também foram avaliadas sobrevida livre de progressão da doença (PFS – *progression-free survival*) e sobrevida global (OS – *overall survival*).

Cinquenta e quatro pacientes foram analisados: 20 pacientes (37,0%) foram considerados principalmente platina refratário/resistente, enquanto 34 pacientes (63,0%) foram definidos como platina sensível; 79,6% dos pacientes tinham recebido ≥ 2 linhas anteriores antes de iniciar o regime MOC. A taxa de resposta objetiva (ORR) foi de 20,4%. 11 pacientes (20,4%) apresentaram doença estável e 8 deles tiveram uma duração da resposta ≥ 6 meses. Um total de 32 pacientes (59,2%) progrediu durante o tratamento. A média para PFS foi de 4 meses e a taxa de 12 meses foi de 19,6%; a média para OS foi de 13 meses e a taxa de OS de 12 meses foi de 51,5%.

Pacientes responderam ao MOC, que mostrou ser mais favorável que PFS (média = 17 meses) em comparação com pacientes com estabilização (média = 6 meses) ou progressão da doença (média = 3 meses) (valor de $P = 0,0001$). A média de pacientes que responderam foi de 30 meses em comparação com 11 meses em casos de estabilização ou doença com progressão (média de 8 meses) ($P = 0,0001$). Apenas um paciente apresentou grau 3 de anemia e 2 pacientes apresentaram toxicidade não hematológica de grau 3. Portanto, MOC pode fornecer uma alternativa válida, em termos de relação risco/benefício no tratamento de pacientes tratado com ROC.¹⁶

Neuroblastoma: Na presença de fatores de risco cirúrgicos (FRC), 6 sessões de quimioterapia alterando carboplatina-etoposídeo e vincristina-ciclofosfamida-doxorrubicina foram administradas, e a ressecção cirúrgica foi tentada após a quarta sessão. Análises de sobrevida foram realizadas utilizando uma abordagem de intenção de tratar. O principal objetivo era conseguir uma sobrevida de 5 anos acima de 80%. Das 191 crianças cadastradas, 160 foram avaliadas. Havia 62,5% com idade superior a 18 meses e 52,5% com histologia desfavorável de acordo com a Classificação Internacional de Neuroblastoma Patologia (CINP). A quimioterapia reduziu o número de FRCs em um terço. A demora na cirurgia foi realizada em 86,3% dos pacientes e foi completa ou quase completa em 74%. O EFS 5 anos e OS foram 76,4% e 87,6%, respectivamente, com melhores resultados significativos para pacientes com menos de 18 meses ou com histologia favorável. Essa estratégia fornece resultados encorajadores em crianças maiores de 1 ano ou 12 meses com Neuroblastomas inoperáveis localizada sem amplificação MYCN. No entanto, em crianças com mais de 18 meses e com a histologia desfavorável, é recomendado um tratamento adicional.¹⁷

Formas severas e progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener: Os autores procuraram determinar, em primeiro lugar se pulso de metilprednisolona e pulso de ciclofosfamida tinham eficácia comparável na gestão em longo prazo de nefrite lúpica, segundo se haviam diferenças na eficácia e toxicidade de cursos de curta e longa duração com pulsos de ciclofosfamida.

Sessenta e cinco pacientes (60 do sexo feminino, 5 do sexo masculino; faixa etária intermediária 29 [10-48] anos) com nefrite lúpica severa foram aleatoriamente selecionados para terapia de pulso mensal com metilprednisolona durante 6 meses (25 pacientes), terapia de pulso mensal com ciclofosfamida durante 6 meses (20 pacientes), ciclofosfamida mensalmente ou durante 6 meses seguidos trimestralmente por 2 anos adicionais (20 pacientes).

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em um dos três grupos de tratamento (desenhado a partir de um conjunto de cartões marcados): a infusão intravenosa de 1.0 g/m² de metilprednisolona durante 30 minutos, inicialmente em três doses diárias, seguidas por doses únicas mensalmente durante 6 meses (25 pacientes), doses mensais individuais durante 6 meses de ciclofosfamida (0.5 - 1.0 g/m² administrada via infusão intravenosa durante 60 minutos (20 pacientes); doses únicas ou mensais durante 6 meses de ciclofosfamida, de acordo com o regime descrito acima, seguido por doses individuais trimestrais (0.5 - 1.0 g/m²) por mais 2 anos (20 pacientes). Ciclofosfamida intravenosa foi seguida pela infusão de 2L/m² 0 - 45% de solução salina durante 24 horas, os pacientes foram estimulados a urinar frequentemente, antieméticos foram usados conforme a necessidade. A ciclofosfamida foi ajustada até um máximo de 1.0 g/m², se a contagem de leucócitos não for abaixo de 1.500/microL até atingir os dias 10 - 14 após o tratamento. Detalhes da administração da terapia de pulso foram publicados em outros estudos.

Os pacientes tratados com terapia de pulso de metilprednisolona tiveram maior probabilidade de duplicar a creatina sérica do que aqueles tratados com ciclofosfamida a longo curso (p<0.04). O risco de duplicar a creatinina não foi significativamente diferente entre ciclofosfamida em curso de curta e longa duração. No entanto os pacientes tratados com curso de curta duração com ciclofosfamida tiveram uma probabilidade maior de exacerbações do que aqueles tratados com longo curso de ciclofosfamida (p<0.01).

Um curso prolongado de terapia com ciclofosfamida é mais eficaz do que 6 meses de terapia com metilprednisolona na preservação da função renal em pacientes com nefrite lúpica grave. A adição de um regime de manutenção trimestral para mensal de terapia com ciclofosfamida reduz a taxa de exacerbações.¹⁸

Os ensaios clínicos controlados em nefrite lúpica demonstraram que a terapia com ciclofosfamida é superior à terapia de corticosteroide isolado. Os perfis de eficácia e de efeitos colaterais em longo prazo de regimes imunossuppressores requerem mais estudos.

Em um ensaio clínico randomizado e controlado com acompanhamento médio de 11 anos, oitenta e dois (N = 82) pacientes com nefrite lúpica proliferativa foram incluídos no centro clínico de "National Institutes of Health, Bethesda, Maryland" entre 1986 e 1990. A análise inicial foi baseada nos dados coletados em 1 de maio de 1995. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber um dos três regimes: 1) metilprednisolona intravenosa 1 g/m² de área de superfície corporal administrada como *bolus* mensalmente durante pelo menos 12 meses e até 36 meses; 2) ciclofosfamida intravenosa 1 g/m² da área de superfície corporal, como *bolus* mensalmente durante 6 meses consecutivos e em seguida uma vez cada 3 meses durante pelo menos 24 meses adicionais, ou 3) terapia combinada destes dois regimes.

Em uma análise de sobrevida de intenção de tratar, a probabilidade de falha do tratamento foi significativamente menor em ciclofosfamida (P = 0,04) e terapia combinada (P = 0,002) em relação ao grupo de metilprednisolona. A terapia combinada e terapia com ciclofosfamida isolada não diferiram estatisticamente em termos de eficácia ou efeitos adversos. Dos pacientes que completaram o protocolo (N = 65), a proporção de pacientes que havia duplicação da concentração da creatinina do soro era significativamente mais baixa no grupo de combinação do que no grupo de ciclofosfamida (risco relativo, 0,095 [IC de 95%, 0,01 para 0,842]).

Com acompanhamento prolongado, a terapia com ciclofosfamida continuou a mostrar eficácia superior ao longo da terapia com metilprednisolona sozinho para o tratamento da nefrite lúpica. A combinação da terapia de ciclofosfamida e metilprednisolona parecem fornecer benefício adicional ao longo da terapia com ciclofosfamida sozinho e não confere risco adicional para eventos adversos.¹⁹

Há incerteza sobre a eficácia e toxicidade da terapia de *bolus* com metilprednisolona ou da combinação de metilprednisolona e ciclofosfamida no tratamento de nefrite lúpica. Objetivo: 1) determinar se a terapia intensiva de *bolus* com metilprednisolona é um substituto adequado para a terapia de *bolus* com ciclofosfamida e 2) se a combinação de metilprednisolona e ciclofosfamida é superior à terapia de *bolus* com metilprednisolona ou ciclofosfamida isolada.

Estudo clínico randomizado controlado com pelo menos 5 anos de follow-up. 82 pacientes com nefrite lúpica que tiveram 10 ou mais hemácias por campo de alta potência, elementos celulares, proteinúria (>1g de proteína por dia), e uma amostra de biópsia renal apresentou nefrite proliferativa. Intervenções: Terapia de *bolus* com metilprednisolona intravenosa (1 g/m² área da superfície corpórea), administrada mensalmente em no mínimo 1 ano, terapia de *bolus* com ciclofosfamida intravenosa (0.5 até 1 g/m² da

superfície corpórea) administrada mensalmente por 6 meses e em seguida trimestralmente ou terapia de *bolus* com ambos metilprednisolona e ciclofosfamida.

Remissão renal ocorreu em 17 de 20 pacientes do grupo de terapia combinada (85%), 13 de 21 pacientes no grupo ciclofosfamida (62%) e 7 de 24 pacientes do grupo de metilprednisolona (29%) ($P < 0.001$). Vinte oito pacientes (43%) não atingiram a remissão renal. Pela análise da tabela de vida, a probabilidade da remissão durante um período de estudo foi maior no grupo tratado com terapia combinada do que no grupo de metilprednisolona ($P = 0.028$). A terapia de combinação e terapia com ciclofosfamida não foram estatisticamente diferentes. Reações adversas foram amenorreia (observados em 41% do grupo de ciclofosfamida, 43% do grupo de terapia de combinação e 7,1% do grupo de terapia de combinação e 0% do grupo metilprednisolona), necrose vascular observada em 11% do grupo de ciclofosfamida, 18% do grupo de terapia de combinação, e 22% de grupo metilprednisolona), herpes zoster (observada em 15% do grupo ciclofosfamida, 21% do grupo de terapia de combinação e 3,7% do grupo metilprednisolona) e no mínimo uma infecção (observada em 26% do grupo ciclofosfamida, 32% grupo de terapia de combinação, e 7,4% do grupo de metilprednisolona).

Terapia de *bolus mensal* com metilprednisolona foi menos eficaz do que a terapia de *bolus* mensal com ciclofosfamida. A tendência para uma maior eficácia com a terapia combinada foi observada.²⁰

Estudo prospectivo das características clínicas, fisiopatologia, tratamento e prognósticos de granulomatose de Wegener.

Dos 180 pacientes com granulomatose de Wegener que se refere o “National Institute of Allergy and Infectious Diseases” durante os últimos 24 anos, 158 foram acompanhados por 6 meses a 24 anos (um total de 1.229 pacientes por ano). O regime constituiu em dia, a terapia oral de ciclofosfamida, 2 mg/kg do peso corporal, prednisona, 1mg/kg de peso corpóreo. Muitos pacientes com doença fulminante e rapidamente progressiva recebem 3 a 5 mg/kg de ciclofosfamida diariamente.

Homens e mulheres foram igualmente representados, 97% dos pacientes eram brancos e 85% tinham mais de 19 anos de idade. O período médio de acompanhamento foi de 8 anos, 133 pacientes (84%) receberam uma terapia padrão com ciclofosfamida diária de baixa dose de glicocorticóides. Oito pacientes (5.0%) receberam apenas uma dose baixa de ciclofosfamida. Seis pacientes (4.0%) nunca receberam ciclofosfamida e foram tratados com outros agentes citotóxicos e glicocorticoides. Dez pacientes (6.0 %) foram tratados apenas com glicocorticoides. 91 % dos pacientes apresentaram melhora acentuada, e 75% alcançaram a remissão completa.

50% das remissões foram associadas com uma ou mais recidivas. Dos 99 pacientes acompanhados por > 5 anos, 44% tiveram remissão de > 5 anos de duração. 13% dos pacientes morreram com granulomatose de Wegener, causas relacionadas com o tratamento, ou ambos. Quase todos os pacientes tinham mobilidade grave características irreversíveis da sua doença (86%) ou efeitos colaterais do tratamento (42%).

O curso da granulomatose de Wegener foi drasticamente melhorado por tratamento diário com ciclofosfamida e glucocorticóides. No entanto, a morbidade da doença relacionada com o tratamento muitas vezes é profunda. Formas alternativas de terapia ainda não atingiram as altas taxas de indução da remissão e manutenção de sucesso que foram relatadas com tratamento diário de ciclofosfamida. Apesar do sucesso terapêutico continuado com ciclofosfamida a longo prazo no acompanhamento de pacientes com granulomatose de Wegener, crescente preocupações sobre a toxicidade resultante da terapia com ciclofosfamida prolongada surgiram e incentivaram a investigação de outros regimes terapêuticos.²¹

O uso de agentes citotóxicos em doenças não neoplásicas ainda é uma questão de preocupação em relação aos efeitos colaterais de curto e longo prazo. É importante avaliar e mostrar claramente tanto a eficácia do regime terapêutico a longo prazo de segmento, bem como a ocorrência de efeitos secundários tóxicos observados ao longo de um período prolongado.

Oitenta e cinco pacientes com granulomatose de Wegener foram estudados por 21 anos no National Institutes of Health. Os pacientes foram tratados com um protocolo que consiste em ciclofosfamida, 2 mg/kg de peso corporal por dia, com prednisona 1 mg/kg de peso corporal por dia, seguido por conversão de prednisona para um regime de dias alternados.

As remissões completas foram obtidas em 79 de 85 pacientes (93%). A duração média da remissão para os pacientes que vivem foi de 48,2 (+/- 3,6) meses. Vinte e três pacientes ficaram fora da terapia durante um período médio de 35,3 (+/- 6,3) meses sem terapia.

Esse estudo fornece uma experiência em perspectiva com granulomatose de Wegener e remissões que demonstram a longo prazo que podem ser induzidas e mantidas em um número extremamente elevado de pacientes por combinação de terapia com ciclofosfamida e prednisona por dia, em dias alternados.²²

Câncer de ovário avançado: Objetivo do estudo foi verificar se a adição de doxorubicina poderia melhorar a eficácia da CDDP (cisplatina) + ciclofosfamida em termos de taxa de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida de câncer de ovário avançado.

Após cirurgia primária, 125 pacientes com câncer epitelial de ovário (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria [FIGO] Ic + Ilb + IUC = 22 pacientes, FIGO III = 82 pacientes, FIGO IV = 21 pacientes) foram separados aleatoriamente para receber PC (cisplatina 50 mg/m² + ciclofosfamida 600 mg/m² por dia durante 28 dias) ou PAC (PC + doxorubicina 45 mg/m²). Após 6 ciclos os pacientes foram submetidos clinicamente ou com doença ressecável residual livre de doença à segunda cirurgia. Após reestadiamento pacientes com resposta cirúrgica completa (CR) interromperam o tratamento, enquanto os que responderam parcialmente (RP) receberam mais 6 cursos; pacientes cuja doença progrediu foram excluídos do estudo.

Entre os pacientes com doença mensurável, as seguintes respostas clínicas foram observadas: PC = 20% CR, 34,3% PR, 14,3% doença estável e progressão de 31,4%; PAC = 40,6% de CR, 15,6% RP 12,5% a doença estável, e 31,3% progressão. Nos 75 pacientes submetidos à segunda análise, os resultados obtidos foram os seguintes: PC = 39,5% CR, 36,8% PR, 7,9% doença estável, e 15,8% progressão; PAC = 62,2% de CR 18,9% PR, 10,8% doença estável, e 8,1% progressão. A diferença na resposta completa cirúrgica em favor do regime PAC é significativa (P < 0,05). A sobrevida média e sobrevida livre de progressão foram de 800 e 400 dias, respectivamente, para PAC; sobrevida média e sobrevida livre de progressão foram de 680 e 380 dias, respectivamente, para PC. Estas diferenças não são significativas. A probabilidade de sobrevida foi afetada pelo estágio FIGO, quantidade de doença residual, histologia, status de performance e a resposta em segundo estudo, enquanto nenhuma influência foi observada de acordo com o grau de diferenciação do tumor e idade.

Este estudo relata descobertas relevantes para o tratamento de câncer de ovário. (1) A doxorubicina é uma droga eficaz que pode aumentar de forma significativa a taxa de CR cirúrgica conseguida com CDDP e ciclofosfamida; a utilidade dos regimes contendo doxorubicina foi descrita por outros autores. (2) Apesar de uma taxa mais elevada de CR, o regime PAC não parece melhorar a sobrevida e sobrevida livre de progressão. (3) Uma vez que 21% dos nossos pacientes em CR cirúrgica morrem de câncer de ovário CR cirúrgica após 6 ciclos de quimioterapia pode não ser requisito suficiente para interromper o tratamento. (4) esquemas quimioterápicos eficazes podem superar a importância de fatores prognósticos tais como a doença residual volumosa e diferenciação tumoral deficiente. (5) O regime PAC parece ser equitóxico com PC e é adequado para administração em nível ambulatorial. Finalmente, mesmo que nenhuma vantagem na sobrevida é aparente até agora, acredita-se que o regime PAC é mais eficaz para induzir CR cirúrgica.²³

Quimioterapia em combinação que inclui um agente de alquilação e derivado de platina têm altas taxas de resposta em mulheres com câncer de ovário avançado. Tais combinações proporcionam um controle a longo prazo da doença em alguns pacientes. Foram comparados duas combinações, cisplatina e ciclofosfamida e cisplatina e paclitaxel, em mulheres com câncer de ovário.

Foram distribuídas 410 mulheres com câncer de ovário avançado e massas residuais maiores do que 1 cm após a cirurgia inicial para receber cisplatina (75 mg/m² ASC) com ciclofosfamida (750 mg/m²) ou paclitaxel (135 mg/m² durante um período de 24 horas).

386 mulheres preencheram todos os critérios de elegibilidade. Fatores prognósticos conhecidos foram semelhantes nos dois grupos de tratamento. Alopecia, neutropenia, febre e reações alérgicas foram notificadas mais frequentemente no grupo cisplatina-paclitaxel. Entre 216 mulheres com doença mensurável, 73% no grupo de cisplatina e paclitaxel responderam à terapia, em comparação com 60% no grupo de cisplatina e ciclofosfamida (P = 0,01). A frequência de resposta completa foi verificada cirurgicamente semelhante nos dois grupos. Sobrevida livre de progressão foi significativamente maior (P < 0,001) no grupo de cisplatina-paclitaxel e no grupo de cisplatina e ciclofosfamida (média, 18 *versus* 13 meses). A sobrevida foi também significativamente mais longa (P < 0,001) no grupo de cisplatina e paclitaxel (média 38 *versus* 24 meses).

Incorporando paclitaxel em terapia de primeira linha melhora a duração de sobrevivência livre de progressão e de sobrevivência global em mulheres com câncer de ovário estágio III e IV incompletamente ressecado.²⁴

Indução de remissão em plasmacitoma - VBMCP (vincristina, carmustina, melfalano, ciclofosfamida e prednisona): Um estudo controlado randomizado para testar a hipótese de terapia inicial agressiva utilizando doses elevadas de ciclofosfamida e alfa-2- interferon pode ser superior à combinação padrão de agente de alquilação de regimes no tratamento de mieloma recentemente diagnosticada. Eastern

Cooperative Oncology Group Study selecionou 268 pacientes não tratados previamente com mieloma múltiplo ativo randomizados para vincristina, carmustina (BCNU), melfalano, ciclofosfamida e prednisona (VBMCP) ou VBMCP mais doses elevadas de ciclofosfamida (HiCy) e interferon $\alpha 2\beta$ recombinante (IFN).

A resposta objetiva global foi de 62% no regime de VBMCP e 68% no VBMCP + HiCy grupo + IFN. A resposta quase completa (NCR) e resposta completa (CR) taxas foram 8,1% e 8,9%, respectivamente. Sobrevida livre de progressão (PFS) foi de 22,1 e 25,3 meses, respectivamente. A sobrevida global média (OS) para os pacientes tratados com VBMCP foi de 37,1 meses e 41,3 meses para aqueles tratados com VBMCP + HiCy + IFN ($P = 0,38$). As taxas de sobrevida global em 5 anos não foram significativamente diferentes entre os 2 braços do estudo, 26,4% e 33%, respectivamente. Toxicidade letal ocorreu em 15 pacientes, incluindo 10 a partir de infecção, mas não houve diferença significativa em toxicidades letais entre os dois regimes.

O estudo demonstrou um benefício significativo com adição de alta dose de ciclofosfamida e alfa-2 interferon ao VCMCP.²⁵

O Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) realizou uma fase de comparação III de melfalano e prednisona (MP) com vincristina, carmustina (BCNU), melfalano, ciclofosfamida e prednisona (VBMCP), em uma tentativa de determinar qual destes regimes deve ser o padrão para tratamento mieloma múltiplo.

479 pacientes não tratados previamente com mieloma múltiplo de 23 instituições ECOG foram inscritos. O tratamento foi atribuído de forma aleatória e consistiu em ciclos de 4 semanas de MP-semana ou 5 ciclos de VBCMP. Após 1 ano de terapia de indução, os pacientes receberam manutenção de MP ou terapia VBMCP em intervalos de 6 e 8 semanas, respectivamente, até recaída. Os pacientes que apresentaram falha no tratamento com MP eram elegíveis para a terapia de crossover com terapia VBMCP em intervalos de 6 e 8 semanas, respectivamente, até recaída. Os pacientes que apresentaram falhas durante o tratamento com MP foram elegíveis para a terapia de crossover com VBMCP.

Respostas objetivas foram obtidas em 51% dos pacientes que receberam MP, em comparação com 72% dos pacientes que receberam VBMCP ($P < 0,001$). A duração da resposta também foi superior com VBMCP (média, 18 meses com MP *versus* 24 meses com VBMCP; $P = 0,007$). A sobrevida global não foi significativamente diferente entre MP e VBMCP ($P = 0,30$). A sobrevida em 5 anos para VBMCP foi de 26%, em comparação com 19% para o MP. VBMCP foi associado com náusea, toxicidade do nervo periférico, alopecia e neutropenia, mas a taxa de infecção foi igual à observada com MP. Ambos os regimes geralmente foram bem tolerados. A principal exceção foi em pacientes idosos que foram confinados à cama, tiveram um risco maior de morte com VBMCP. Os dois regimes produziram uma incidência semelhante de síndrome mielodisplásica secundária tarde e leucemia aguda. VBMCP Crossover para pacientes que não responderam com MP foi apenas minimamente eficaz, com uma taxa de resposta objetiva de 20% e sobrevida média de 11 meses após o crossover.

VBMCP é mais eficaz do que MP em produzir e sustentar a remissão do mieloma múltiplo. Está associado com uma vantagem de sobrevida marginal e uma maior probabilidade de sobrevida de aproximadamente 5 anos para os pacientes que conseguem tolerar quimioterapia de combinação intensa moderadamente. Câncer 1997; 79: 1561-7.²⁶

Resultados de um estudo prospectivo randomizado realizado pela Intergroupe Francais du Myelome (IFM 90) suportam a terapia de células com altas doses hematopoiéticas autólogas (HDT), com aumento de taxas de resposta completa observadas, sobrevida livre de progressão (PFS) e sobrevida global (OS) estendidas em comparação com as terapias de dose padrão (SDT) para pacientes com mieloma múltiplo (MM).

Em 1993 três grupos cooperativos da América do Norte iniciaram um estudo prospectivo randomizado (S9321) comparando HDT (melfalano [MEL] 140 mg/m² mais irradiação total do corpo 12 Gy) com SDT usando a vincristina, carmustina, MEL, ciclofosfamida e regime de prednisona. Respondedores em ambos os braços ($\geq 75\%$) foram aleatoriamente selecionados para interferon (IFN) ou nenhum tratamento de manutenção.

No período médio de acompanhamento de 76 meses, não foram observadas diferenças nas taxas de resposta entre os 2 braços do estudo (HDT, $N = 261$ pacientes; SDT, $N = 255$ pacientes). Desta forma, PFS e durações de OS não diferiram entre o HDT e braços SDT, com estimativas de PFS, de 17% e 16%, de 7 anos, respectivamente, e OS de 37% e 42%, respectivamente. Dos 242 pacientes que alcançaram redução do tumor, pelo menos em 75%, não foram observadas nenhuma diferença em PFS ou OS entre os 121 pacientes aleatoriamente randomizados para IFN e 121 pacientes aleatoriamente selecionados para nenhuma terapia de manutenção. Entre 157 pacientes reincidentes no SDT, 87 receberam um autotransplante de salvamento; seu tempo médio de sobrevida de 30 meses foi apenas um pouco melhor do que o tempo de sobrevida dos pacientes restantes que foram geridos com mais SDT (23 meses; $P = 0,13$).

Os regimes HDT e SDT utilizados em S9321 produziram tempo de duração comparáveis de PFS e OS de terapia de manutenção IFN não beneficiou os pacientes que conseguiram $\geq 75\%$ de redução do tumor em cada braço.²⁷

Toxicidade aguda: A toxicidade aguda da ciclofosfamida é relativamente baixa em comparação com outros agentes antineoplásicos. Isto foi comprovado em experimentos com camundongos, cobaias, coelhos e cães. Após uma única injeção i.v, o LD50 em ratos foi em torno de 160 mg / kg, em camundongos e cobaias 400 mg / kg, em coelhos 130 mg / kg e em cães 40 mg / kg.

Toxicidade crônica: A administração crônica de doses tóxicas resulta em lesões hepáticas consistentes com fígado gorduroso seguido por necrose. A mucosa intestinal não é afetada.

O limiar para efeito hepatotóxico foi de 100 mg / kg em coelhos e 10 mg / kg em cães.

Referências bibliográficas:

1. Emmanouil Saloustros, Nikolaos Malamos, Ioannis Boukovinas, Stylianos Kakolyris, Charalampos Kouroussis, Athanasios Athanasiadis, Nikolaos Ziras, Nikolaos Kentepozidis, Parisis Makrantonakis, Aristidis Polyzos, Charalampos Christophyllakis, Vassilios Georgoulas, Dimitrios Mavroudis; Dose-dense paclitaxel versus docetaxel following FEC as adjuvant chemotherapy in axillary node-positive early breast cancer: a multicenter randomized study of the Hellenic Oncology Research Group (HORG); Breast Cancer Res Treat; 2014; Volume 148: 591.
2. B. Gerber, S. Loibl, H. Eidtmann, M. Rezai, P. A. Fasching, H. Tesch, H. Eggemann, I. Schrader, K. Kittel, C. Hanusch, R. Kreienberg, C. Solbach, C. Jackisch, G. Kunz, J. U. Blohmer, J. Huober, M. Hauschild, V. Nekljudova, M. Untch & G. von Minckwitz, on behalf of the German Breast Group Investigators; Neoadjuvant bevacizumab and anthracycline – taxane-based chemotherapy in 678 triple-negative primary breast cancers; results from the geparquinto study (GBG44); Annals of Oncology; 2013; Volume 24: 2978-2984.
3. Joan M. Bull, MD, Douglass C. Tormey, MD, PhD, Shou-Hua Li, PhD, Paulo P. Carbone, MD, Geoffrey Falkson, MD, Johannes Blom, MD, Elliot Perlin, MD, AND Richard Simon, PhD; A randomized comparative trial of Adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy; American Cancer Society; 1978; Volume 41: 1649-1657.
4. Gianni Bonadonna, M.D., Ercole Brusamolino, M.D., Pinucia Valagussa, B.S., Anna Rossi, M.D., Luisa Brugnatielli, M.D., Cristina Brambilla, M.D., Mario De Lena, M.D., Gabriele Tancini, M.D., Emilio Bajetta, M.D., Renato Musumeci, M.D., AND Umberto Veronesi, M.D.; Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer; The New England Journal of Medicine; 1976; Volume 294; number 8.
5. Abdul Mannan Babar, East Surgical Unit, Department of Surgery, University of the Punjab, King Edward Medical College, Mayo Hospital, Lahore; Surgical adjuvant chemotherapy for breast cancer: A comparison of CMF and CAF regimens; J.P.M.A.; 1991.
6. M. Martin, A. Villar, A. Sole-Calvo, R. Gonzalez, B. Massuti, J. Lizon, C. Campos, A. Carrato, A. Casado, M. T. Candel, J. Albanell, J. Aranda, B. Munarriz, J. Campbell & E. Diaz-Rubio On behalf of the GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain; Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMP regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group; European Society for Medical Oncology; 2003; Volume 14: 833-843.
7. Mark Hertzberg, Jane Palfrey Matthews, Janey Maika Stone, Ming-Celine Dubosq, Andrew Grigg, David Ellis, Warwick Benson, Peter Browett, Noemi Horvath, Henry Januszewicz, Ehtesham Abdi, Michael Green, Anthony Bonaventura, Paula Marlton, Paul Cannell and Max Wolf, S and on behalf of the ALLG; A Phase III randomized trial of high-dose CEOP + filgrastim versus standard-dose CEOP in patients with non-Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up data: Australian Leukemia and Lymphoma Group (ALLG) NH07 Trial; American Journal of Hematology; 2014; Volume 89; number 5; DOI: 10.1002/ajh.23684

8. Hisashi Tsurumi; Toshiki Yamada, Michio Sawada; Senji Kasahara; Nobuhiro Kanemura; Yasushi Kojima; Kenji Fukuno; Takeshi Hara; Masanao Saio; Takeshi Takahashi; Masami Oyama; Keiya Ozawa; Tsuyoshi Takami; Hisataka Moriwaki; Biweekly CHOP or THP-COP regimens in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma; A comparison of doxorubicin and pirarubicin: a randomized phase II study; J Cancer Res Clin Oncol; 2004; Volume 130: 107-113.
9. Richard I. Fisher, M.D., Ellen R. Gaynor, M.D., Steve Dahlberg, M.S., Martin M. Oken, M.D., Thomas M. Grogan, M.D., Evonne M. Mize, John H. Glick, M.D., Charles A. Coltman, Jr., M.D., AND Thomas P. Miller, M.D; Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin's Lymphoma; The New England Journal of Medicine; 1993; Volume 328; number 14.
10. Barbara Schmitt, Clemens M.Wendtner, Manuela Bergmann, Raymonde Busch, Astrid Franke, Rita Pasold, Rudolf Schlag, Georg Hopfinger, Wolfgang Hiddemann, Bertold Emmerich, Michael Hallek; Fludarabine Combination Therapy for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia; Clinical Lymphoma; 2002; Volume 3; number 1:26-35.
11. Emilio Montserrat, MD, Antonio Alcalá, MD, Richard Parody, MD, Andreu Domingo, MD, Javier García-Conde, MD, Javier Bueno, MD; Carmen Ferrán, MD, Miguel A. Sanz, MD, Manuel Giral, MD, Daniel Rubio, MD, Isabel Antón, MD, Jordi Estapé, MD, AND Ciril Rozman, MD; Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia in Advanced Stages; A randomized Trial Comparing Chlorambucil Plus Prednisone Versus Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone; Cancer; 1985; Volume 56: 2369-2375.
12. Martin M. Oken and Manuel E. Kaplan; Combination Chemotherapy with Cyclophosphamide, vincristine, and Prednisone in the Treatment of Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia; Cancer Treat Resp; 1979; Volume 63: 441-447.
13. Rachel Kobos, MD, Neerav Shukla, MD, Thomas Renaud, MD, Susan E. Prockop, MD, Farid Boulad, MD, and Peter G. Steinherz, MD; High-Dose Cyclophosphamide for the Treatment of Refractory T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children; J Pediatr Hematol Oncol; 2014; Volume 36; number 5.
14. Kara M. Kelly, Richard Sposto, Raymond Hutchinson, Vickie Massey, Kathleen McCarten, Sherrie Perkins, Mark Lones, Doojduen Villaluna, and Michael Weiner; BEACOPP chemotherapy in a highly effective regime in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group; Kelly et al.; 2011; Volume 117; number 9.
15. Marcos C. Morgenfeld, MD, Alfredo Pavlovsky, MD, Argmiro Suarez, MD, Nilda somoza, MD, Santiago Pavlovsky, MD, Marcio Palau, MD, AND Carlos A. Barros, MD; Combined Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, and Prednisone (COPP) Therapy of Malignant Lymphoma; Evaluation of 190 Patients; Morgenfeld et al.; 1975; Volume 36; number 4.
16. Gabriella Ferrandina, Giacomo Corrado, Floriana Mascilini, Paola Malaguti, Riccardo Samaritani, Mariagrazia Distefano, Valeria Masciullo, Alessia Di Legge, Antonella Savarese and Giovanni Scambia; Metronomic oral cyclophosphamide (MOC) in the salvage therapy of heavily treated recurrent ovarian cancer patients: a retrospective, multicenter study; Ferradina et al. BMC Cancer; 2014, 14:947.
17. J.A. Kohler, H. Rubie, V. Castel, K. Beiske, K. Holmes, C. Gambini, F. Casale, C. Munzer, G. Erminio, S. Parodi, S. Navarro, C. Marquezj, M. Peuchmaur, C. Cullinane, P. Brock, D. Valteau-Couanet A. Garaventa, R. Haupt; Treatment of children over the age of one year with unresectable localized neuroblastoma without MYCN amplification: Results of the SIOPEL study; Elsevier Ltd.; 2013; J.A. kohler et al.; European Journal of Cancer ; Volume 49: 3671-3679.
18. Dimitrius T. Boumpas. Howard A. Austin III, Ellen M. Vaughn; John H. Klippel; Alfred D. Steinberg; Cheryl H. Yarboro; James E. Ballow; Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimes of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis; The Lancet 1992; Volume 340: 745-48.
19. Gabor G. Illei, MD; Howard A. Austin III, MD; Marianna Crane, NP; Lee Colins, MS; Mark F. Gourley, MD Cheryl H. Yarboro, RN; Ellen M. Vaughan, MSN; Takashi Kuroiwa, MD; Carol L. Danning, MD; Alfred D. Steinberg, MD; John H. Klippel, MD; James E. Balow, MD; and Dimitrius T. Boumpas, MD: Combination Therapy with pulse Cyclophosphamide plus Pulse

- Methylprednisolone Improves Long- Term Renal Outcome without Adding Toxicity in Patients with Lupus Nephritis; Annals of Internal Medicine; 2001; Volume 135; number 4.
20. Mark F. Gourley, MD; Howard A. Austin III, MD; Dorothy Scott, MD; Cheryl H. Yarboro, RN; Ellen M. Vaughan, RN; Joanne Muir, RN; Dimitrios T. Boumpas, MD; John H. Klippel, MD; James E. Balow, MD; and Alfred D. Steinberg, MD; Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis; Annals of Internal Medicine; 1996; Volume 125; number 7.
 21. Gary S. Hoffman, MD; Gail S. Kerr, MD; Randi Y. Leavitt, MD, PhD; Claire W. Hallahan, MS; Robert S. Lebovics, MD; William D. Travis, MD; Menachem Rottem, MD; and Anthony S. Fauci, MD; Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients; Annals of internal Medicine; 1992; Volume 116: 488-498.
 22. Anthony S. Fauci and Sheldon M. Wolff; Wegener's Granulomatosis: Studies in eighteen patients and a review of the literature; Classics in Medicine; 1973; Volume 52: 535-561.
 23. By P.F. Conte, M. Bruzzzone, S. Chiara, M.R. Sertoli, M.G. Daga, A. Rubagotti, A. Conio, M. Ruvolo, R. Rosso, L. Santi, F. Carnino, M. Cottini, C. Mossetti, E. Guercio, M. Gatti, P.N. Siliquini, M.L. Prelato, C. Durando, G. Giaccone, A. Calciati, D. Farinini, M. Centonze, S. Rugiati, G. Parodi, M. Messineo, A. Storace, G. Bernardini, F. Misurale, S. Alessandri, M. Casini, N. Ragni, G. Foglia, G. Bentivoglio, and G. Pescetto; A Randomized Trial Comparing Cisplatin Plus Cyclophosphamide Versus Cisplatin, Doxorubicin, and Cyclophosphamide in Advanced Ovarian Cancer; Journal of Clinical Oncology; 1986; Volume 4; number 6: 965-971.
 24. William P. McGuire, M.D., William J. Hoskins, M.D., Mark F. Brady, B.S., Paul R. Kucera, M.D., Edward E. Partridge, M.D., Katherine Y. Look, M.D., Daniel L. Clarke-Pearson, M.D., AND Martin Davidson, M.D.; Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer; The New England journal of Medicine; January 1996; Volume 334; number 1.
 25. Robert A. Kyle, MD, Susanna Jacobus, MS, William R. Fridenberg, MD, Coenraad Frederik Slabber, MD, S. Vincent Rajkumar, MD, and Philip R. Greipp, MD; The Treatment of Multiple Myeloma Utilizing Vincristine, Carmustine (BCNU), Melphalan, Cyclophosphamide, and Prednisone (VBMCP) Alternating with High-Dose Cyclophosphamide and Alpha2 Beta-Interferon Versus VBMCP; 2009; Volume 115(10): 2155-2164.
 26. Martin M. Oken, M.D., David P. Harrington, Ph.D., Neil Abramson, M.D., Robert A. Kyle, M.D., William Knospe, M.D., John H. Glick, M.D.; Comparison of Melphalan and Prednisone with Vincristine, Carmustine, Melphalan, Cyclophosphamide, and Prednisone in the Treatment of Multiple Myeloma; American Cancer Society; VBMCP vs. MP in the Treatment of Myeloma ;1997; Volume 79; number 8.
 27. Bart Barlogie, Robert A. Kyle, Kenneth C. Anderson, Philip R. Greipp, Hillard M. Lazarus, David D. Hurd, Jason McCoy, Dennis F. Moore Jr, Shaker R. Dakhil, Keith S. Lanier, Robert A. Chapman, Jeana N. Cromer, Sydney E. Salmon, Brian Durie, and John C. Crowle; Standard Chemotherapy Compared With High-Dose Chemoradiotherapy for Multiple Myeloma: Final Results of Phase III US Intergroup Trial S9321; Journal of Clinical Oncology; 2006; Volume 6; number 6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica: A ciclofosfamida é um agente neoplásico da classe das oxazafosforinas. Quimicamente está relacionada com a mostarda nitrogenada.

A ciclofosfamida é inativa *in vitro* e preferencialmente ativada *in vivo* no fígado pelas enzimas microsossomais de 4-hidroxi-ciclofosfamida, que está em equilíbrio com aldofosfamida, seu tautômero. Este tautômero submete-se a conversão enzimática para metabólitos ativos e inativos (em particular, a mostarda de fosfaramida e acroleína).

O efeito citotóxico de ciclofosfamida é devido à interação de seus metabólitos alquilantes e o DNA. A alquilação resulta em fraturas na fita e *cross-linking* do DNA. Durante o ciclo celular, a passagem pela fase G₂ é retardada. Os efeitos citotóxicos não são específicos para a fase do ciclo celular. Acroleína não tem qualquer atividade antineoplásica, mas é responsável pelos efeitos colaterais urotóxicos. O efeito imunossupressor de ciclofosfamida está sendo discutido.

A resistência cruzada, principalmente com agentes antineoplásicos estruturalmente relacionados com a ifosfamida, mas também com outros agentes alquilantes, não pode ser excluída.

Farmacocinética: Os níveis sanguíneos após administração intravenosa e administração por via oral são bioequivalentes.

Absorção: a ciclofosfamida é completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal. Em seres humanos, a concentração no plasma da substância e seus metabólitos cai drasticamente dentro de 24 horas após a administração intravenosa única de ciclofosfamida marcada radioativamente, em que as concentrações plasmáticas detectáveis podem estar presentes por até 72 horas.

Metabolismo: sob condições *in vitro*, a ciclofosfamida é inativa. A bioativação só ocorre no organismo. Pacientes com insuficiência hepática têm atraso no metabolismo de ciclofosfamida.

Em casos patologicamente com diminuição da atividade da colinesterase, existe, por conseguinte, um aumento da meia-vida no soro.

A ciclofosfamida foi detectada no líquido cefalorraquidiano e no leite materno. A ciclofosfamida e seus metabólitos ultrapassam a barreira placentária.

Eliminação: a ciclofosfamida tem uma meia-vida de aproximadamente 7 horas em adultos e aproximadamente 4 horas em crianças. A ciclofosfamida não sofre nenhuma ligação de proteína significativa. No entanto, a taxa de ligação de proteína plasmática dos seus metabólitos é de aproximadamente 50%. A ciclofosfamida e seus metabólitos são excretados principalmente por via renal. A modificação da dose está indicada em pacientes com insuficiência renal. Uma recomendação comum é a redução da dose de 50%, na presença de uma taxa de filtração glomerular inferior a 10 mL/min.

Uma redução da dose de até 25% é recomendada na presença dos níveis séricos de bilirrubina no soro entre 3,1 e 5 mg/dL.

Relações de farmacocinética/farmacodinâmica: Após administração intravenosa de dose elevada no contexto de transplante de medula óssea alogênica, a concentração plasmática de ciclofosfamida nativa apresenta uma cinética de primeira ordem linear. Um aumento da dose intraindividual pelo fator 8 não altera os parâmetros farmacocinéticos para ciclofosfamida ativa, menos de 15% da dose administrada é excretada na forma inalterada através da urina. No entanto, em comparação com uma terapia de ciclofosfamida convencional os metabólitos inativos são aumentados, o que indica a saturação dos sistemas de enzimas de ativação, mas não os passos que levam a metabolização dos metabólitos inativos.

Durante o curso de uma terapia de doses elevadas de ciclofosfamida de vários dias, as áreas sob a curva de diminuição da substância mãe é susceptível de tempo de concentração no plasma devido à autoindução da atividade de metabolização de microssomas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Genuxal (ciclofosfamida) é contraindicado em casos de:

- Pacientes que demonstraram hipersensibilidade a este medicamento ou a seus metabólitos, isoladamente ou como parte da quimioterapia combinada.
- Pacientes com mielossupressão grave.
- Pacientes com obstrução do fluxo urinário.
- Pacientes com infecção ativa, particularmente infecção por varicela zoster.
- Pacientes com insuficiência renal grave.
- Pacientes com insuficiência hepática grave.

- Pacientes com imunossupressão grave

No regime de quimioterapia combinada, as contraindicações para cada medicamento devem ser identificados individualmente.

Contraindicações gerais para realização de transplantes de medula óssea halogênica, tal como um limite superior de idade de entre 50 a 60 anos deve ser clarificada cuidadosamente antes de iniciar o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

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.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O Genuxal (ciclofosfamida) só deve ser administrado por profissionais com experiência em medicamentos quimioterápicos contra o câncer.

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

Fatores de risco para toxicidade por ciclofosfamida e suas sequelas descritas aqui e em outras seções podem constituir contraindicações se a ciclofosfamida não for usada para o tratamento de uma condição com risco de vida. Nessas situações, a avaliação individual do risco e dos benefícios esperados é necessário.

Antes de iniciar o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida), é necessário excluir ou corrigir quaisquer desequilíbrios eletrolíticos.

Cada componente individual de um regime de poliquimioterapia contendo ciclofosfamida deve ter seu perfil de precaução revisado.

Como a ciclofosfamida é altamente tóxica, com um índice terapêutico relativamente baixo e um efeito terapêutico não é provável que a resposta ocorra sem alguma evidência de toxicidade, o medicamento só deve ser usado sob supervisão constante do médico assistente.

Devido aos potenciais efeitos adversos da ciclofosfamida, tais como tonturas, visão turva, comprometimento, náuseas e vômitos que podem ser sintomas de ataxia vasomotora, deve-se ter cautela ao dirigir ou operar máquinas.

A alopecia ocorre comumente em pacientes tratados mesmo com doses baixas de ciclofosfamida. Com grandes doses parenterais, perda considerável de cabelo (5-30%, com possível alopecia total) deve ser esperado. Pode-se esperar que o cabelo volte a crescer após ou mesmo durante o tratamento continuado; isto podem, no entanto, ser diferentes em textura e/ou cor.

Se um paciente que será submetido a cirurgia estiver recebendo ciclofosfamida ou tiver sido tratado com ciclofosfamida dentro de 10 dias após a anestesia geral, o anestesiologista deve ser avisado antes da cirurgia (consulte a seção 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Em caso de administração paravenosa acidental de ciclofosfamida, a infusão deve ser interrompida imediatamente, a solução extravascular de ciclofosfamida deve ser aspirada com a cânula e outras medidas devem ser instituídas conforme apropriado.

Mielossupressão, imunossupressão e infecções:

- O tratamento com Genuxal (ciclofosfamida) pode causar mielossupressão e supressão significativa da resposta imune.
- Mielossupressão induzida pela ciclofosfamida pode causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associado com um maior risco de sangramento) e anemia.
- Imunossupressão grave levou a infecções graves e até fatal. Seps 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 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 com o aumento de doses de ciclofosfamida.
- O menor volume da redução na contagem de células brancas e plaquetas são normalmente alcançados em 1 e 2 semanas de tratamento. A medula óssea recupera de forma relativamente rápida e concentrações de células do sangue normalizaram-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 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 3.000 células/microlitro (células/mm³)). 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 1.500 células/mm³ e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000 células/mm³.

Trato urinário e toxicidade renal:

- O Genuxal (ciclofosfamida) deve ser usado com cautela, em pacientes com infecções ativas do trato urinário.
- Cistite hemorrágica, pielites, uretrites e hematúria foram relatados com ciclofosfamida. Ulceração na bexiga, necrose, fibrose, contratura e neoplasia secundária podem se desenvolver.
- Urotoxicidade pode determinar a interrupção do tratamento.
- Cistectomia poderá ser necessária devido à fibrose, sangramento e/ou malignidades secundárias.
- Casos fatais de urotoxicidade foram reportados.
- O surgimento da urotoxicidade pode correr em curtos ou longos períodos com o uso de Genuxal (ciclofosfamida). Cistite hemorrágica foi reportada após dose única de ciclofosfamida.
- Radiações passadas ou concomitante, ou tratamento concomitante com bussulfano podem aumentar o risco de cistite hemorrágica induzida pela ciclofosfamida.
- Cistites, 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 4. CONTRAINDICAÇÕES).
- Sedimentos urinários devem ser checados regularmente para verificar a presença de eritrócitos e outros sinais de urotoxicidade/ nefrotoxicidade.
- O tratamento adequado com mesna e/ou hidratação forte para forçar a diurese 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, geralmente se resolve em poucos dias após a parada do tratamento com ciclofosfamida, porém pode persistir. Em casos de desenvolvimento de cistite, com micro ou macro hematúria, durante o tratamento, o mesmo deverá ser descontinuado até a normalização.
- A ciclofosfamida também foi associada com nefrotoxicidade, incluindo necrose tubular.
- A hiponatremia 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. Em pacientes com insuficiência renal, particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, a diminuição da excreção renal pode resultar em níveis plasmáticos aumentados de ciclofosfamida e seus metabólitos. Isso pode resultar em aumento da toxicidade e deve ser considerado ao determinar a dosagem em tais pacientes.
- Durante ou imediatamente após a administração, quantidades adequadas de líquido devem ser ingeridas ou infundidas para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Assim recomenda-se que a administração de Genuxal (ciclofosfamida) seja pela manhã.

Cardiotoxicidade: uso em pacientes com doenças cardíacas:

- Miocardite e miopericardite, que podem estar acompanhadas por tamponamento cardíaco e derrame pericárdico foram reportadas em terapias com ciclofosfamida e levaram a casos graves, e às vezes fatais de Insuficiência Cardíaca Congestiva.
- Exames histopatológicos mostraram hemorragia no miocárdio, hemopericárdio e necrose miocárdica.
- Toxicidade cardíaca aguda foram reportadas com dose única, dosagem menor que 20 mg/kg de ciclofosfamida.
- Após a exposição a regimes de tratamento que incluem ciclofosfamida, arritmias supraventriculares (incluindo a fibrilação atrial e flutter) bem como arritmias ventriculares (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 de radiação da região cardíaca e/ou tratamento anterior ou concomitante com outros agentes cardiotóxicos.
- Precauções particulares são necessárias em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade e em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes.

Toxicidade pulmonar:

- Pneumonite e fibrose pulmonar foram reportadas durante e após o tratamento com ciclofosfamida. Doença veno oclusiva pulmonar e outras formas de toxicidade pulmonar 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 ruim.

- Demora no surgimento da pneumonite (após 6 meses da iniciação do tratamento com a ciclofosfamida) parece estar associada, particularmente, com a alta mortalidade. Pneumonite 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 veno oclusiva hepática (DVOH):

- Doença veno oclusiva hepática 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, o uso de bussulfano ou outros agentes têm comprovado ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença veno oclusiva hepática. 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, ascite e hiperbilirrubinemia/icterícia.
- Foi relatado desenvolvimento gradual da doença veno oclusiva hepática em pacientes que receberam baixas doses imunossupressoras de ciclofosfamida, por longos períodos de tempo.
- Como complicação da doença veno oclusiva hepática pode ocorrer o desenvolvimento da síndrome hepatorenal e falência múltipla dos órgãos. Existem relatos de casos de doença veno oclusiva hepática associadas ao uso da ciclofosfamida com desfechos fatais.
- Fatores associados com o aumento do risco de desenvolvimento da doença veno oclusiva hepática em associação com altas doses de terapia citorredutora, incluem:
 - Danos hepáticos pré-existent;
 - Tratamento prévio com radiação na região do abdômen e;
 - Baixas pontuações de desempenho.
 - Uso em pacientes com deficiência hepática grave

A insuficiência hepática pode estar associada à diminuição da ativação da ciclofosfamida. Isso pode alterar a eficácia do tratamento com ciclofosfamida e deve ser considerado ao selecionar a dose e avaliar a resposta à dose selecionada. O efeito citostático da ciclofosfamida ocorre após sua ativação, que ocorre principalmente no fígado.

O efeito citostático da ciclofosfamida insuficiência hepática grave pode estar associada à diminuição da ativação da ciclofosfamida. Isto pode alterar a eficácia do tratamento com ciclofosfamida e deve ser considerado quando selecionar a dose e interpretar a resposta à dose selecionada.

Genotoxicidade:

- A ciclofosfamida é genotóxica e mutagênica, afeta células somáticas germinativas femininas e masculinas. Assim, as mulheres não devem engravidar e os homens não devem conceber um filho durante o tratamento com ciclofosfamida.

- Adicionalmente, os homens não devem, sob quaisquer circunstâncias, conceber uma criança nos primeiros 6 meses após o fim do tratamento.
- Estudos realizados com animais indicam que a exposição dos oócitos durante o desenvolvimento folicular pode resultar na diminuição da taxa de implantação do zigoto 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 é genotóxica e mutagênica, tanto em células somáticas quanto em células germinativas masculinas e femininas. Portanto, as mulheres não devem engravidar e os homens não devem ter filhos durante a terapia com ciclofosfamida.

Os homens não devem ter filhos durante pelo menos 6 meses após o final da terapia.

Dados em animais indicam que a exposição de oócitos durante o desenvolvimento folicular pode resultar em diminuição da taxa de implantações e gestações viáveis, e em um risco aumentado de malformações. Este efeito deve ser considerado em caso de fertilização ou gravidez pretendida após a descontinuação da terapia com ciclofosfamida. A duração exata do desenvolvimento folicular em humanos não é conhecido, mas pode durar mais de 12 meses.

Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por 6 meses para homens sexualmente ativos e 12 meses para mulheres sexualmente ativas, após a conclusão do tratamento.

- A ciclofosfamida interfere na oogênese e na espermatogênese. Pode causar esterilidade em ambos os sexos.
- O desenvolvimento da esterilidade parece depender da dose de ciclofosfamida, da duração do tratamento, e do estado da função das gônadas no momento do tratamento.
- A esterilidade induzida pelo uso de ciclofosfamida pode ser irreversível em alguns pacientes.

Pacientes do sexo feminino:

- Amenorreia transitória ou permanente, associada à diminuição de estrogênio e aumento da secreção de gonadotrofina se desenvolve em uma proporção significativa de mulheres tratadas com ciclofosfamida.
- Para mulheres em idade avançada, em particular, a amenorreia pode ser permanente.
- Oligomenorreia também foi associada ao tratamento com a ciclofosfamida.
- Meninas tratadas com ciclofosfamida durante a puberdade geralmente desenvolvem características sexuais secundárias normalmente e tem menstruações regulares.
- 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 ou azoospermia, que normalmente são associados com o aumento de secreção de gonadotropina, porém com secreção normal de testosterona.
- A potência e a libido sexual continuam intactas para esses pacientes.

- Meninos tratados com ciclofosfamida durante a puberdade normalmente desenvolvem-se características sexuais secundárias, porém podem ter oligoespermia ou azoospermia.
- Algum grau de atrofia testicular pode ocorrer.
- Azoospermia 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 temporariamente estéreis pelo uso da ciclofosfamida, tiveram filhos posteriormente.

Reações anafiláticas, sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes:

- Reações anafiláticas incluindo respostas fatais foram reportadas com o uso associado à ciclofosfamida.
- Possíveis reações de sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes foram relatadas.

Hiponatremia: Hiponatremia associada ao aumento da água corporal total, intoxicação hídrica aguda e síndrome semelhante a SIADH (síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético), que pode ser fatal, foi relatado.

Prejuízo na cicatrização de feridas: A ciclofosfamida pode interferir no processo de cicatrização de feridas.

Renal: Em pacientes com insuficiência renal, particularmente em pacientes com insuficiência renal grave, a diminuição da excreção renal pode resultar em níveis plasmáticos aumentados de ciclofosfamida e seus metabólitos. Isto pode resultar em aumento da toxicidade e deve ser considerado ao determinar a dosagem nesses pacientes (consulte a seção de 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

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 foi relatada e pode ser acentuada com o aumento da dose do tratamento.
- Alopecia pode progredir para perda total de cabelo.
- O crescimento do cabelo é esperado após o tratamento com o medicamento ou até mesmo durante a descontinuação do tratamento, porém pode crescer com textura e coloração diferente.

Náuseas e vômitos (gastrointestinal):

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

A administração de ciclofosfamida pode causar estomatite (mucosite oral).

As diretrizes atuais sobre medidas para prevenção e melhoria da estomatite devem ser considerados.

Geniturinário: Antes de iniciar o tratamento com Genuxal, é necessário excluir ou corrigir quaisquer obstruções do trato urinário eferente, cistite e infecções.

Cistite hemorrágica, pielite, ureterite e hematúria foram relatadas com terapia com ciclofosfamida. Lesões da bexiga, como cistite/necrose hemorrágica, fibrose da bexiga e câncer secundário, podem se desenvolver em pacientes em terapia prolongada com ciclofosfamida.

Caso apareça uma cistite associada a micro ou macrohematúria durante o tratamento com Genuxal, a terapia deve ser interrompida até a normalização.

A urotoxicidade pode exigir a interrupção ou descontinuação do tratamento.

A cistectomia pode ser necessária devido a fibrose, sangramento ou malignidade secundária.

Foram relatados casos de urotoxicidade com resultados fatais.

A urotoxicidade pode ocorrer com o uso de ciclofosfamida por curto e longo prazo. Foi relatada cistite hemorrágica após doses únicas de ciclofosfamida.

O tratamento anterior ou concomitante com radiação ou bussulfano pode aumentar o risco de cistite hemorrágica induzida por ciclofosfamida.

Pode ocorrer colonização bacteriana secundária da cistite inicialmente bacteriana.

O sedimento urinário deve ser verificado regularmente quanto à presença de eritrócitos e outros sinais de uro/nefrotoxicidade.

A ciclofosfamida não deve ser utilizada em pacientes com infecções ativas do trato urinário.

O tratamento adequado com mesna e/ou hidratação forte para forçar a diurese pode reduzir significativamente a frequência e a gravidade da toxicidade da bexiga. É importante garantir que os pacientes esvaziem a bexiga em intervalos regulares.

A terapia com ciclofosfamida deve ser descontinuada em casos de cistite hemorrágica grave.

A ciclofosfamida também tem sido associada à nefrotoxicidade, incluindo necrose tubular renal.

Hiponatremia associada ao aumento da água corporal total, intoxicação aguda por água e casos de uma síndrome semelhante à SIADH (síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético), incluindo aqueles com desfecho fatal, foram relatados em associação com administração de ciclofosfamida.

Estomatite:

- A administração de ciclofosfamida pode causar estomatite (mucosite oral).
- Diretrizes atuais sobre medidas de prevenção e alívio da estomatite devem ser consideradas.

Injeções paravenosas:

- Os efeitos citotóxicos 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: 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.

Monitoramento e testes laboratoriais: Durante o tratamento, o perfil hematológico do paciente (particularmente neutrófilos e plaquetas) deve ser monitorado regularmente, para determinar o grau de supressão hematopoiética.

A contagem de leucócitos deve ser realizada regularmente durante o tratamento: em intervalos de 5-7 dias quando iniciar o tratamento e a cada 2 dias se a contagem cair abaixo de 3.000/mm³. As contagens diárias podem ser necessárias sob certas circunstâncias. Em pacientes que recebem tratamento de longo prazo, a contagem a cada duas semanas geralmente são suficientes. Se os sinais de mielossupressão se tornarem evidentes, é recomendado verificar o hemograma e a contagem de plaquetas. A contagem de plaquetas e o valor de hemoglobina devem ser obtidos antes de cada administração e em intervalos apropriados após a administração. O sedimento urinário também deve ser verificado regularmente quanto à presença de eritrócitos e outros sinais de uro/nefrotoxicidade.

A urina deve ser examinada regularmente em busca de glóbulos vermelhos, um possível indicador de cistite hemorrágica.

Testes frequentes de função hepática (LFT) e monitoramento periódico de eletrólitos são recomendados.

Como a ciclofosfamida está associada a pneumonite e fibrose pulmonar, o monitoramento dos TFPs devem ser considerados.

Devido ao potencial prolongamento do intervalo QT, são recomendados ECG periódicos.

Carcinogênese e mutagênese: Tal como acontece com a terapia citotóxica em geral, o tratamento com ciclofosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores como sequelas tardias.

O risco de desenvolver câncer do trato urinário, bem como alterações mielodisplásicas que progridem parcialmente para leucemias agudas ou doenças não malignas nas quais se acredita que processos imunológicos estejam envolvidos patologicamente, é aumentado. Outras doenças malignas relatadas após o uso de ciclofosfamida ou regimes com ciclofosfamida incluem linfoma, câncer de tireoide e sarcomas.

Em alguns casos, a segunda malignidade desenvolveu-se vários anos após a interrupção do tratamento com ciclofosfamida. A malignidade também foi relatada após exposição no útero.

Malignidades da bexiga urinária geralmente ocorreram em pacientes que já tiveram problemas de cistite hemorrágicas. Estudos em animais demonstram que o risco de cancro da bexiga pode ser significativamente reduzido através de uma administração adequada de mesna.

Potencial oncogênico e neoplasias secundárias: A ciclofosfamida tem atividade oncogênica em ratos e camundongos. A possibilidade da 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 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 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. Em pacientes idosos, o monitoramento da toxicidade e a necessidade de ajuste de dose, deve refletir a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças ou terapias medicamentosas concomitantes.

Uso na gravidez: A ciclofosfamida atravessa a barreira placentária. O tratamento com ciclofosfamida tem efeito genotóxico e pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas.

Foram relatadas malformações em crianças nascidas de mães tratadas com ciclofosfamida durante o primeiro trimestre de gravidez.

A exposição à ciclofosfamida no útero pode causar aborto espontâneo, retardo do crescimento fetal e efeitos fetotóxicos que se manifestam no recém-nascido, incluindo leucopenia, anemia, pancitopenia, hipoplasia da medula óssea e gastroenterite.

Dados em animais sugerem que pode persistir um risco aumentado de falha na gravidez e malformações após a descontinuação da ciclofosfamida.

Se a ciclofosfamida for usada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento ou após o tratamento, o paciente deve ser informado do risco potencial para o feto.

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 para o leite materno. Neutropenia, trombocitopenia, baixa hemoglobina e diarreia foram relatadas em crianças amamentadas por mulheres tratadas com ciclofosfamida. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Genuxal (ciclofosfamida).

Uso Pediátrico (<16 anos de idade): Genuxal não foi estudado em crianças.

Uso Geriátrico (> 65 anos de idade): Embora o comprometimento renal e/ou hepático relacionado à idade possa exigir ajuste cauteloso da dose, não se espera que problemas específicos da geriatria limitem a utilização do Genuxal em idosos.

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 dirigir veículos ou operar máquinas deve ser realizado pelo médico com análise de caso a caso. Isto se aplica em particular, em conjunção com o álcool.

6. 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 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 reduzem a ativação da ciclofosfamida e por consequência reduzem a eficácia do tratamento são:

- Aprepitant;
- Bupropiona;
- Bussulfano: além da ativação reduzida da ciclofosfamida, foi relatado que o *clearance* 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 relatada uma recaída subjacente quando o ciprofloxacino foi administrado antes do tratamento com ciclofosfamida;
- Fluconazol;
- Itraconazol;
- Prasugrel;
- Sulfonamida;
- Tiotepa: inibição da bioativação de ciclofosfamida por tiotepa em regime de altas doses de quimioterapia foi avaliado quando a tiotepa 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: o potencial de indução enzimático microsossomal hepático 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 corticosteroides.
- 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 associado com maior incidência de infecção e de neutropenia em pacientes que recebem ciclofosfamida usando um tratamento baseado em non-nucleoside-reverse-transcriptase inhibitors (NNRTI).

Ondansetrona: houve relatos de interação farmacocinética entre ondansetrona e altas doses de ciclofosfamida, resultando em uma diminuição na área sob a curva de ciclofosfamida.

Interações farmacodinâmicas e interações de mecanismo desconhecido que afetam negativamente o uso de ciclofosfamida: O uso combinado ou sequencial de ciclofosfamida e outros agentes com toxicidade similar, podem causar efeitos tóxicos.

Aumento da hematotoxicidade e/ou imunossupressão podem ser resultados do uso de ciclofosfamida combinado com:

- Inibidores de ECA: podem causar leucopenia;
- Natalizumabe;
- Paclitaxel: aumento de hematotoxicidade foi reportado quando administrado com ciclofosfamida após infusão de paclitaxel;
- Diuréticos tiazídicos;
- Zidovudina.

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

- Antraciclínicas;
- Citarabina;
- Pentostatina;
- Radioterapia na região cardíaca
- Trastuzumabe.

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 com o 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.
- Inibidores de protease: aumento da incidência de mucosite;
- Alopurinol e hidroclorotiazida: intensificação de efeito mielossupressor.

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, a adição de etanercept ao tratamento padrão com ciclofosfamida foi associada a uma maior incidência de tumores sólidos não cutâneos.

Metronidazol: Encefalopatia aguda foi relatada em um paciente recebendo ciclofosfamida e metronidazol, embora a associação causal não ser 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 tromboembolísticas.

Interações que afetam a farmacocinética e ação de outras substâncias:

Bupropiona: A ciclofosfamida metabolizada por CYP2B6 pode inibir o metabolismo de bupropiona. A ativação de bupropiona pode ser reduzida, resultando na diminuição de eficácia.

Cumarinas: Tanto um aumento (aumento do risco de hemorragia) quanto uma diminuição (diminuição da anticoagulação) em varfarina tiveram efeitos relatados em pacientes que receberam varfarina e ciclofosfamida.

Ciclosporina: Concentrações séricas mais baixas de ciclosporina foi observada 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. Este pode prolongar o bloqueio muscular produzido pela succinilcolina. Apneia prolongada pode ocorrer com coadministração de relaxantes musculares despolarizantes (ex: succinilcolina). Se um paciente tiver sido tratado com ciclofosfamida 10 dias antes de ser programado para receber a anestesia geral, o anestesista deve ser alertado.

Digoxina, beta-acetildigoxina: Tratamento citotóxico foi relatado como prejudicial à absorção de comprimidos de digoxina e beta-acetildigoxina no intestino, o que resulta na diminuição da eficácia terapêutica.

Vacinas: Os efeitos imunossupressores 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 administrado por via oral, o que pode prejudicar a eficácia terapêutica do verapamil.

Soluções contendo álcool benzílico podem reduzir a estabilidade da ciclofosfamida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar abaixo de 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 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 a uma temperatura de até 25°C ou por até 6 dias sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

A substância ativa ciclofosfamida, na forma farmacêutica pó para solução injetável, pode derreter devido à influência da temperatura durante o transporte ou armazenamento. A ciclofosfamida derretida apresenta-se como um líquido claro ou amarelado em uma fase contínua, ou em gotas, nos frascos afetados pelo derretimento.

Não utilizar o produto caso o pó esteja com aspecto de derretimento.

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 reconstituição, conservar por até 24 horas a uma temperatura de até 25°C ou por até 6 dias sob refrigeração (entre 2°C e 8°C).

Genuxal (ciclofosfamida) 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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

A dosagem é sempre individualizada, ou seja, cada paciente tem uma dosagem específica de acordo com sua condição clínica. As seguintes recomendações de dose se aplicam a crianças e adultos:

Terapia de indução de remissão e consolidação de leucemia linfoblástica aguda (LLA): A ciclofosfamida é indicada para o uso em crianças e adultos dependentes de vários grupos de risco no contexto poliquimioterapias complexas. A dose típica para indução da remissão e terapia de consolidação em adultos é de 650mg/m² área superfície corporal (ASC) de ciclofosfamida injetável por via endovenosa, por exemplo, em combinação com citarabina e mercaptopurina (protocolo do estudo multicêntrico alemão sobre terapia de LLA em adultos de 1978-1983). Recomenda-se consulta em literatura específica para instruções de dose mais específicas e com mais detalhes.

Leucemia linfocítica crônica: 600 mg/m² ASC de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 6 em combinação com vincristina e prednisona ou 400 mg/m² ASC de ciclofosfamida injetável nos dias 1 e 5 também em combinação com vincristina e prednisona, repetir a cada 3 semanas.

Linfoma de hodgkin: 650 mg/m² ASC de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) nos dias 1 e 8 em combinação com vincristina, procarbazina e prednisona.

Linfoma não-hodgkin: A ciclofosfamida pode ser usada para tratamento de linfoma não-Hodgkin, dependendo do tipo histológico e do estágio da doença, em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antineoplásicos, dependendo do tipo histológico e a fase da doença, e como terapia de segunda linha em doença resistente em combinação com transplante autólogo de célula tronco. A seguir estão relacionadas a posologia das terapias-padrão para tratamento de linfoma não-Hodgkin de baixo, intermediário ou alto grau de malignidade.

Linfoma não-hodgkin de baixo grau de malignidade: 600-900 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 como terapia ou em combinação com um corticosteroide, repetir a cada 3 a 4 semanas.

Linfoma não-hodgkin intermediário ou alto grau de malignidade: 750 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 em combinação com doxorubicina, vincristina e

prednisona (regime CHOP, que é indicado como tratamento primário para pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin), repetir a cada 3 a 4 semanas.

Plasmacitoma: 1.000 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 em combinação com prednisona, repetir a cada 3 semanas.

O chamado “protocolo VBMCP”, como é indicado a seguir é um exemplo de poliquimioterapia que provaram ser eficazes para plasmacitoma:

400 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 em combinação com melfalano, carmustina, vincristina e prednisona, repetir a cada 5 semanas.

Câncer de mama: A ciclofosfamida é usada em combinação com outros agentes antineoplásicos em terapia adjuvante e terapia paliativa de câncer de mama. As posologias descritas abaixo estão relacionadas de acordo com os protocolos que tem demonstrado eficácia;

Protocolo CMF: 600 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) nos dias 1 e 8 em combinação com metotrexato e 5-fluorouracil, repetir de 3 a 4 semanas.

Protocolo CAF: 500 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 em combinação com doxorrubicina e 5-fluorouracil, repetir de 3 a 4 semanas.

Câncer de ovário avançado: 750 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 em combinação com cisplatina, repetir a cada 3 semanas.

500 a 600 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida injetável no dia 1, em combinação com carboplatina, repetir a cada 4 semanas.

Câncer de pulmão de células pequenas: Ciclofosfamida é indicada em combinação com outros agentes antineoplásicos. O protocolo CAV é um exemplo de uma poliquimioterapia eficaz;

1.000 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 em combinação com doxorrubicina e vincristina, repetir a cada 3 semanas.

Sarcoma de Ewing: O “protocolo VACA” do Estudo Intergrupo conforme indicado abaixo é um exemplo de poliquimioterapia que provou ser eficaz no sarcoma de Ewing:

500 mg/m² área superfície corpórea (ASC) ciclofosfamida i.v. (intravenosa) uma vez por semana em combinação com vincristina, doxorrubicina e actinomicina D. Consulte a literatura médica específica para obter mais detalhes.

Osteossarcoma: A ciclofosfamida é usada para terapia neoadjuvante (pré-operatória) e adjuvante (pós-operatória) no contexto de poliquimioterapias complexas. O seguinte protocolo do Estudo Multi-Institucional de Osteosarcoma (MIOS) é um exemplo de terapia adjuvante: 600 mg/m² área superfície corpórea (ASC) ciclofosfamida i.v. diariamente durante 2 dias na 2ª, 13ª, 26ª, 39ª e 42ª semana de terapia em combinação com bleomicina, actinomicina D, doxorrubicina, cisplatina e metotrexato. Consulte a literatura médica específica para obter mais detalhes.

Neuroblastoma: Dependendo do estágio da doença e da idade do paciente a ciclofosfamida é usada em vários protocolos quimioterápicos. O protocolo OPEC como indicado a seguir é um exemplo de terapia de combinação para neuroblastoma avançado:

600 mg/m² área superfície corpórea (ASC) de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) no dia 1 em combinação com vincristina, cisplatina e teniposido, repetir a cada 3 semanas. Recomenda-se consulta em literatura científica para mais detalhes.

Rabdomiossarcoma em crianças: A ciclofosfamida é utilizada em diversos protocolos complexos de poliquimioterapia, dependendo do estágio da doença e do tipo histológico. Uma dosagem típica para pacientes em estágio III (tumor residual macroscópico pós-operatório) e IV (metástases à distância) é de 10 mg/kg de peso corporal de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) em 3 dias consecutivos, repetido várias vezes em combinação com vincristina e actinomicina D (“protocolo VAC” do Estudo Intergrupo Rhabdomiossarcoma-II). Consulte a literatura médica específica para obter mais detalhes.

Condições antes do transplante de medula óssea alogênica em leucemia mieloide aguda e leucemia linfoblástica aguda: 60 mg/kg de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) diariamente em 2 dias consecutivos em combinação com radioterapia ou bussulfano.

A seleção de uma combinação apropriada para a ciclofosfamida requer conhecimento especial, uma vez que, em alguns casos, os resultados do tratamento podem variar consideravelmente com diferentes combinações, dependendo da doença e do estágio.

Condições antes do transplante de medula óssea halogênica em leucemia mieloide crônica: 60 mg/kg de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) diariamente em 2 dias consecutivos em combinação com radioterapia ou bussulfano. Na leucemia mieloide crônica, ambas as combinações de ciclofosfamida conduzem a resultados terapêuticos semelhantes.

Condições antes do transplante de medula óssea halogênica em anemia aplásica grave: A seguinte instrução de dosagem se aplica para o tratamento sem radioterapia, que geralmente não é realizado em anemia aplásica grave:

50 mg/kg de ciclofosfamida i.v. (intravenosa) diariamente em 4 dias consecutivos como monoterapia ou em combinação com globulina anti-timozita.

Na presença de anemia de Fanconi, a dose diária deve ser reduzida de 50 para 35mg/kg e administrado diariamente por 4 dias consecutivos.

Doenças autoimunes com progressão ameaçadora como formas graves e/ou progressivas de nefrite lúpica e granulomatose de Wegener: 500 a 1000 mg/m² área superfície corpórea (ASC) administração i.v. (intravenosa). A ciclofosfamida pode ser ajustada até um máximo de 1000 mg/m², se a contagem de leucócitos não cair abaixo de 1.500/microL.

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).

MODO DE USAR

A administração de Genuxal deve ser realizada somente por ou sob a supervisão de médicos com experiência em oncologia/reumatologia.

A dose e a duração do tratamento e os intervalos de tratamento são baseados na respectiva indicação terapêutica e no regime de tratamento combinado empregado e dependem da saúde geral do paciente e da função orgânica, bem como dos parâmetros laboratoriais (contagens de células sanguíneas em particular).

Quando usado em combinação com outros medicamentos citotóxicos com níveis semelhantes de toxicidade, pode ser necessário reduzir a dose ou estender os intervalos sem tratamento.

O uso de substâncias estimulantes da hematopoiese (fatores estimulantes de colônias e substâncias estimulantes da eritropoiese) pode ser considerado para reduzir o risco de complicações mielossupressoras e/ou facilitar a administração das doses necessárias.

Qualquer obstrução do trato urinário, inflamação da bexiga e infecções e desequilíbrio eletrolítico devem ser descartados e/ou tratados com sucesso antes de iniciar a terapia.

Durante ou imediatamente após a administração de Genuxal, os pacientes devem tomar ou receber infusões de quantidades adequadas de fluidos para induzir a diurese e, assim, reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Portanto, o medicamento deve ser administrado pela manhã.

Os pacientes não devem comer nenhuma toranja ou beber suco de toranja durante o tratamento, pois isso pode reduzir a eficácia da ciclofosfamida.

As contagens de células sanguíneas e o sedimento urinário devem ser verificados e monitorados regularmente durante o tratamento com Genuxal.

É importante garantir que os agentes antieméticos sejam administrados no devido tempo e que a higiene oral diligente seja mantida.

Genuxal (ciclofosfamida) é administrado por via intravenosa com uma injeção em bolus ou infusão de curta duração. A administração intravenosa deve ser conduzida como uma infusão.

Para reduzir o risco de reações adversas que parecem ser dependentes da taxa de administração (por exemplo, inchaço facial, dor de cabeça, congestão nasal, ardor no couro cabeludo), Genuxal (ciclofosfamida) deve ser administrado por via intravenosa ou infundido muito lentamente.

A duração da infusão deve ser adequada para o volume e tipo de fluido de transporte a ser infundido. O tempo de infusão pode ser entre 30 minutos e 2 horas.

Para administração parenteral por injeção direta em bolus, Genuxal (ciclofosfamida) deve ser reconstituído com solução salina fisiológica (cloreto de sódio a 0,9%). Genuxal (ciclofosfamida) reconstituído em água é hipotônico e não deve ser injetado diretamente.

Para administração como uma infusão, reconstituir Genuxal (ciclofosfamida) usando água estéril a uma solução recomendada para infusão.

Recomenda-se inspecionar o medicamento para identificação de partículas visíveis e descoloração antes do uso. Antes da administração intravenosa a substância deve ser completamente dissolvida.

Preparação e manuseio da solução: Para preparar uma solução isotônica a 2%, adicionar 50mL de solução salina fisiológica para Genuxal (ciclofosfamida) 1000 mg.

A substância dissolve-se prontamente quando o frasco é agitado vigorosamente após a adição do solvente. Recomenda-se deixar a solução em repouso durante alguns minutos, se necessário.

- O acesso intravenoso periférico pode ser realizado utilizando uma cânula de calibre 20G a 24G para adultos, e de calibre 22G a 24G em pacientes pediátricos.

- Acessos venosos centrais, como PICC, cateter de Hickman ou portais implantáveis, podem ser outras opções. Os portais podem ser acessados com agulhas sem núcleo ou do tipo Huber, com calibres comuns variando de 19G a 22G.

Para infusão intravenosa curta, adicione, por exemplo, solução de Ringer, solução salina ou solução de glicose à solução de Genuxal para atingir um volume de 500 mL.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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: aumento do risco e da gravidade de pneumonias (incluindo resultados fatais), reativação de infecções latentes, neoplasias malignas e benignas, progressão de malignidades subjacentes (incluindo resultados fatais), diferentes graus de mielossupressão (às vezes com infecções fatais), leucopenia, anemia, trombocitopenia, anafilaxia fulminante (com resultado fatal), reações de hipersensibilidade, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, síndrome de lise tumoral, hematúria, confusão, neurotoxicidade (sistema nervoso central e periférico), cardiotoxicidade (com resultados fatais), distúrbios auditivos, distúrbios oclusivos arteriais e venosos com e sem embolização, hemorragias gastrointestinais, pancreatite aguda, hepatotoxicidade, hepatite, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupção cutânea, cistite hemorrágica, rabdomiólise, esterilidade em ambos os sexos, malformação fetal e toxicidade (incluindo morte intrauterina), falência de múltiplos órgãos, exame físico geral deterioração, aumento da lactato desidrogenase e proteína C-reativa.

NOTA: Muitos efeitos colaterais da quimioterapia do câncer são inevitáveis, uma vez que representam a ação farmacológica do medicamento. Leucopenia e trombocitopenia são usadas como diretrizes, entre outras, para auxiliar na titulação da dosagem individual.

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 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES.

As frequências dos efeitos colaterais são baseadas nas seguintes categorias:

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.	

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

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
Infecções e Infestações	Infecção ¹	Comum
	Pneumonias ²	Incomum
	Sepse ¹	Incomum
	Choque séptico	Muito rara
Neoplasmas benignos, malignos e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Tumor secundário ⁴	Rara
	Leucemia aguda	Rara
	Síndrome mielodisplásica	Rara
	Câncer de bexiga	Rara
	Câncer de uretra	Rara
	Síndrome da lise tumoral	Muito rara
	Linfomas	Desconhecido
	Progressão de doenças malignas	Desconhecido
	Sarcomas	Desconhecido
	Carcinoma de células renais	Desconhecido
	Carcinoma de células da pelve renal	Desconhecido
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Câncer de tireoide	Desconhecido
	Efeitos carcinogênicos na prole	Desconhecido
	Mielossupressão	Muito comum
	Leucopenia	Muito comum
	Neutropenia	Muito comum
	Trombocitopenia	Muito comum
	Agranulocitose	Muito comum
	Anemia	Muito comum
	Pancitopenia	Muito comum
	Diminuição de hemoglobina	Muito comum
	Neutropenia febril	Comum
	Coagulação intravenosa disseminada	Muito rara
	Síndrome hemolítica-urêmica	Muito rara
	Granulocitopenia	Desconhecido

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Linfopenia	Desconhecido
Distúrbios do sistema imune	Imunossupressão Reações de hipersensibilidade Choque anafilático Reações anafilática / anafilactóide	Muito comum Incomum Muito rara Muito rara
Distúrbios endócrinos	Síndrome de secreção inadequada de ADH (SIADH) Intoxicação por água	Muito rara Desconhecida
Distúrbios do metabolismo e de nutrição	Anorexia Desidratação Hiponatremia Retenção de líquido Alteração do nível de glicose no sangue (aumento ou diminuição)	Comum Rara Muito rara Muito rara Desconhecido
Doenças psiquiátricas	Estado confuso	Muito rara
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica Polineuropatia Neuralgia Tontura Convulsões Encefalopatia Parestesia Alterações no paladar Neurotoxicidade Disgeusia Hipogeusia Encefalopatia hepática Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível Mielopatia Disestesia Hipoestesia Tremor Parosmia	Incomum Incomum Incomum Rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios oculares	Visão turva Distúrbios visuais Conjuntivite Edema nos olhos Aumento do lacrimejamento	Rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido
Distúrbios do ouvido e labirinto	Surdez Zumbido	Incomum Desconhecido
Distúrbios cardíacos	Cardiomiopatia Miocardite Insuficiência cardíaca (incluindo casos fatais isolados)	Incomum Incomum Incomum

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Taquicardia Arritmia Arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular e fibrilação ventricular) Arritmias supraventriculares Fibrilação atrial Parada cardíaca Infarto do miocárdio Pericardite Choque cardiogênico Derrame pericárdico / tamponamento cardíaco Sangramento do miocárdio Insuficiência cardíaca esquerda Bradicardia Arritmias cardíacas Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma Fração de ejeção diminuída	Incomum Rara Rara Rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios vasculares	Sensação de calor Pressão arterial baixa Tromboembolismo Hipertensão Hipotensão Embolia pulmonar Trombose venosa Vasculite Isquemia periférica	Incomum Incomum Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbio respiratório, torácico e do mediastino	Pneumonite ⁴ Síndrome respiratória aguda Fibrose pulmonar intersticial crônica Edema pulmonar Hipertensão pulmonar Broncoespasmo Dispneia Hipóxia Tosse Distúrbios indefinidos da função pulmonar Congestão nasal Desconforto nasal Dor orofaríngea Rinorréia Espirros Doença pulmonar veno-oclusiva Bronquiolite obliterativa Pneumonia	Rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Alveolite alérgica Derrame pleural	Desconhecido Desconhecido
Distúrbios gastrointestinais	Estomatite Diarreia Vômito Constipação Náusea Enterocolite hemorrágica Pancreatite aguda Ascite Ulceração mucosa Hemorragia gastrointestinal Dor abdominal Inflamação da glândula parótida Colites Enterites Apendicites	Comum Comum Comum Comum Comum Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios hepatobiliares	Insuficiência hepática Doença do fígado veno-oclusiva ⁴ Aumento de bilirrubina sérica Aumento das enzimas hepáticas (AST, ALT, gama GT, fosfatase alcalina) Ativação de hepatite viral Hepatomegalia Icterícia Hepatite Hepatite colestática Hepatite citolítica Colestase Encefalopatia hepática Hepatotoxicidade com insuficiência hepática	Comum Rara Rara Rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Alopecia Exantema Dermatites Descoloração de palmas, unhas das mãos e solas dos pés Síndrome de Stevens Johnson Necrólise epidérmica tóxica Eritema multiforme Lesão cutânea por radiação Queimaduras por radiação Prurido (incluindo coceira inflamatória) Vermelhidão da pele	Muito comum Rara Rara Rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido

Reações adversas		
Classe de Órgão do Sistema	Efeitos Colaterais	Frequência
	Gonadotrofina sérica aumentada	Desconhecido
Anomalias congênitas, familiares e genéticas	Morte do feto no útero Deformidade fetal Retardo do crescimento fetal Toxicidade fetal (incluindo mielossupressão /gastroenterite)	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Alterações gerais no local de administração	Febre Calafrios Astenia Fadiga Desconforto Inflamação das mucosas Dor no peito Dor de cabeça Dor Falência múltipla de órgãos Flebite Reações no local da injeção/perfusão (trombose, necrose, inflamação, dor, inchaço, vermelhidão da pele) Edema Síndrome gripal Instabilidade física geral Retardo na cicatrização	Muito comum Comum Comum Comum Comum Comum Rara Muito rara Muito rara Muito rara Muito rara Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
Investigações	Síndrome de hiperuricemia devido à lise tumoral Aumento de lactato desidrogenase Aumento de proteína C reativa	Muito rara Desconhecido Desconhecido

¹ Inclui reativação bacteriana latente, fúngica viral, protozoários e infecções parasitárias: Incluindo hepatite viral, tuberculose, vírus JC leucoencefalopatia multifocal progressiva (incluindo resultados fatais), *Pneumocystis jiroveci*, *Herpes zoster*, *Strongoloides*, sepse e choque séptico (incluindo resultados fatais);

² Inclui resultados fatais;

³ Inclui leucemia mielóide aguda e leucemia promielocítica aguda;

⁴ Terapias com altas doses: muito comum;

⁵ Persistente.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

- 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 accidental, suicida ou intoxicação
- 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 accidental 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 membros imobilizados.

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

III) DIZERES LEGAIS:

Importado e Registrado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil.

CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC: 0800 012 5522

www.baxter.com.br

Registro: 1.0683.0168

Produzido por:

Simtra Deutschland GmbH

Kantstrasse 2, D-33790

Halle/Westfalen, Alemanha

Baxter e Genuxal são marcas da Baxter International Inc. ou de suas subsidiárias.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/05/2026.



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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
29/05/2026	N/A	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/03/2026	0224094262	11006 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	06/03/2026	Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 75 ML
12/12/2025	1595381252	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 75 ML
18/04/2025	0532981251	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e precauções Dizeres Legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 FA VD TRANS X 75 ML

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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
21/07/2021	2925230210	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais Contraindicações Advertências e precauções Reações adversas	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML
24/07/2020	2418299201	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML

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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
16/05/2019	0436199197	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Reações adversas	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML
11/10/2017	2105969171	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML

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 do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
09/02/2015	0123844152	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial	VPS	50 MG COM REV LIB RETARD CT BL AL/AL X 50 200 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 20 ML 1000 MG PO SOL INJ IV CX 1 OU 10 FA VD TRANS X 75 ML