

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Endoxan, pó para solução injectável 500 mg
Endoxan, pó para solução injectável 1000 mg

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém ciclofosfamida mono-hidratada equivalente a 500 mg ou 1000 mg de ciclofosfamida anídrica.

Quando reconstituída, a solução para administração intravenosa contém 20 mg de ciclofosfamida por ml.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó cristalino branco contido num frasco para injetáveis de vidro transparente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Ciclofosfamida é usada dentro de uma combinação de regime de quimioterapia ou como monoterapia em

Leucemias:

Linfocítica aguda e crónica

Linfomas:

Doença de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin

Mieloma Múltiplo e Plasmocitoma

Tumores sólidos malignos com e sem metástases:

Cancro da mama, pulmão (em particular de células pequenas), carcinoma do ovário, neuroblastoma, seminoma e sarcoma de Ewing.

“Doenças autoimunes” progressivas:

Por exemplo artrite reumatoide, artropatia psoriática, lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculites sistémicas, certos tipos de glomerulonefrite (por exemplo com síndrome nefrótica), miastenia gravis, anemia hemolítica autoimune.

Tratamento imunossupressivo em transplante de órgãos:

Regimes imunossupressores de condicionamento em transplantação hematopoiética autóloga e/ou alogénica de leucemias agudas, mieloide crónica e transplantação alogénica de anemias aplásticas graves.

4.2 Posologia e modo de administração

A ciclofosfamida destina-se à administração intravenosa ou oral.

A ciclofosfamida deve apenas ser utilizada por médicos com experiência na utilização de terapêutica citotóxica. A ciclofosfamida deve ser administrada quando existem condições para a avaliação clínica bioquímica e hematológica regulares antes, durante e após a administração da terapêutica. Deve ser administrada sob a supervisão de um especialista em oncologia.

Dosagem

A dosagem deve individualizada

As doses e a duração do tratamento e/ou intervalos do tratamento dependem da indicação terapêutica, do esquema terapêutico combinado, do estado de saúde geral do doente, da função do órgão e dos resultados da monitorização laboratorial (em particular, monitorização das células sanguíneas).

Em associação com outros citostáticos de toxicidade similar, pode ser necessário a redução da dose ou a extensão dos intervalos sem terapêutica.

A utilização de agentes estimulantes da hematopoiese (fatores estimulantes das colónias e agentes estimulantes da eritropoiese) podem ser considerados para reduzir o risco de complicações mielossupressivas e/ou ajudar a facilitar o aporte da dose pretendida. Durante ou imediatamente após a administração, devem ser administradas quantidades adequadas de líquido para forçar a diurese de forma a reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Assim, a ciclofosfamida deve ser administrada durante a manhã. Ver secção 4.4.

A ativação da ciclofosfamida exige metabolismo hepático; assim, as administrações oral e intravenosa são preferidas.

Administração

A ciclofosfamida é inerte até ser ativada por enzimas no fígado. No entanto, como todos os citotóxicos, recomenda-se que a reconstituição seja feita por pessoal treinado numa zona própria.

Quem manusear a preparação deve usar luvas protetoras. Deve-se ter cuidado para evitar salpicos do material para os olhos. Este produto não deve ser manuseado por mulheres grávidas ou a amamentar.

Via oral

Pode ser preparado um elixir dissolvendo o pó seco em Elixir Aromático USP.

Via parentérica

Os medicamentos parentéricos devem ser visualmente inspecionados quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente o permitirem.

A administração intravenosa preferencial é a perfusão.

Para reduzir a probabilidade de reações adversas que parecerem ser dependentes da velocidade de administração (por ex., edema da face, cefaleia, congestão nasal), a ciclofosfamida deve ser injetada ou perfundida muito devagar.

A duração da perfusão também deve ser adequada para o volume e tipo de fluido de transporte usado na perfusão.

Se diretamente injetado, a ciclofosfamida para administração parentérica deve ser reconstituída com soro fisiológico (cloreto de sódio 0,9%).

A ciclofosfamida reconstituída em água é hipotônica e não deve ser injetada diretamente. Para a perfusão, a ciclofosfamida deve ser reconstituída pela adição de água e perfundida nas soluções intravenosas recomendadas.

Antes da administração o conteúdo do frasco para injectáveis deve ser dissolvido em 25 ml (frasco com 500 mg) ou 50 ml (frasco com 1000 mg) de soro fisiológico estéril (cloreto de sódio 0,9% p/v) pela introdução da solução salina no frasco para injectáveis e agitando vigorosamente até o pó estar completamente dissolvido. O resultado da reconstituição é uma solução transparente com um pH entre 4 e 6.

A ciclofosfamida injetável é compatível com as seguintes soluções de perfusão: solução de cloreto de sódio, solução de glucose, solução de cloreto de sódio e glucose, solução de cloreto de sódio e cloreto de potássio e solução de cloreto de potássio e glucose.

Antes da administração parentérica o pó tem de ser completamente dissolvido.

Doentes com insuficiência hepática

Insuficiência hepática grave pode estar associada com a diminuição da atividade da ciclofosfamida. Isto pode alterar a eficácia do tratamento com ciclofosfamida e deve ser considerada na escolha da dose e na avaliação da resposta à dose escolhida.

Doentes com insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal, especialmente em doentes com insuficiência renal grave, a diminuição da excreção renal pode resultar no aumento dos níveis plasmáticos da ciclofosfamida e seus metabolitos. Isto pode resultar no aumento da toxicidade e deve ser considerado na determinação da dose para estes doentes.

A ciclofosfamida e os seus metabolitos são dializáveis, embora possam existir diferenças na depuração dependendo do sistema de diálise utilizado. Em doentes a necessitar de diálise, a utilização de um intervalo consistente entre a administração de ciclofosfamida e a diálise deve ser considerado. Ver secção 4.4.

Idosos

Em doentes idosos, a monitorização da toxicidade e a necessidade de ajuste da dose deve refletir a frequência mais elevada para a diminuição da função hepática, renal, cardíaca ou de outro órgão e doenças concomitantes ou outras terapêuticas nestes doentes.

Crianças:

Não existe informação específica. As crianças têm recebido ciclofosfamida. Não têm sido notificadas reações adversas específicas neste grupo.

4.3 Contraindicações

A ciclofosfamida está contraindicada em doentes com:

- hipersensibilidade à ciclofosfamida, a qualquer um dos seus metabolitos ou a qualquer um dos excipientes do medicamento
- infeções agudas
- aplasia medular
- infeção do aparelho urinário
- toxicidade urotelial aguda da radioterapia ou quimioterapia citotóxica
- Obstrução no fluxo urinário.

A ciclofosfamida não deve ser utilizada no tratamento e controlo de doença não maligna, exceto para imunossupressão em situações com risco de vida.

A ciclofosfamida é contraindicada durante a gravidez.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os fatores de risco para a toxicidade da ciclofosfamida e as suas sequelas, descritas aqui e em outras secções, pode constituir contraindicação se a ciclofosfamida não for utilizada para o tratamento de uma condição com risco de vida. Nestas situações, é necessária a avaliação individual do risco e dos benefícios esperados.

ADVERTÊNCIAS:

Mielossupressão, Imunossupressão, Infeções

- O tratamento com ciclofosfamida pode provocar mielossupressão e supressão significativa da resposta imune.
- A mielossupressão induzida pela ciclofosfamida pode causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associada a um risco maior de eventos hemorrágicos) e anemia.
- A imunossupressão grave tem conduzido a infeções graves, por vezes fatais. A sepsis e o choque séptico também têm sido notificados. As infeções notificadas associadas à

terapêutica com ciclofosfamida incluem pneumonias, assim como outras infecções bacterianas, fúngicas, virais, por protozoários e parasitas.

- Infecções latentes podem ser reativadas. A reativação tem sido relatada para várias infecções bacterianas, fúngicas, virais, por protozoário e parasitas.
- As infecções têm de ser tratadas adequadamente.
- A profilaxia antibiótica pode ser indicada em certos casos de neutropenia, de acordo com a indicação do médico.
- Em caso de febre neutropénica, devem ser administrados antibióticos e/ou antimicóticos.
- A ciclofosfamida deve ser usada com cuidado, particularmente em doentes com insuficiência grave da função da medula óssea e em doente com imunossupressão grave.
- A menos que seja essencial, a ciclofosfamida não deve ser administrada a doentes com uma contagem de leucócitos inferior a 2500 células/microlitro (células/mm³) e/ou uma contagem de plaquetas inferior a 50.000 células/microlitro (células/mm³).
- O tratamento com ciclofosfamida pode não estar indicado, pode ter de ser interrompido ou a dose reduzida em doentes que têm ou que desenvolveram uma infecção grave.
- Em princípio, a descida da contagem das células sanguíneas periféricas e das plaquetas e o tempo necessário para recuperar pode aumentar com o aumento das doses de ciclofosfamida.
- Os nadirs da redução da contagem de leucócitos e plaquetas são normalmente alcançados nas semanas 1 e 2 do tratamento. A medula óssea recupera relativamente rápido e os níveis das contagens das células sanguíneas periféricas normaliza, como uma regra, após aproximadamente 20 dias.
- É expectável mielossupressão grave, particularmente em doentes tratados anteriormente com e/ou a receber quimioterapia concomitante e/ou radioterapia.
- É necessária a monitorização hematológica cuidada para todos os doentes durante o tratamento.
- As contagens dos leucócitos têm de ser obtidas antes de cada administração e regularmente durante o tratamento (a intervalos de 5 a 7 dias no início do tratamento e a cada 2 dias se a contagem diminuir abaixo de 3000 células /microlitro (células/mm³)).
- A contagem das plaquetas e o valor da hemoglobina devem ser obtidos antes de cada administração e a intervalos adequados após a administração.

Toxicidade renal e do trato urinário

- Cistites hemorrágicas, pielites, uretrites e hematúria têm sido notificados com a terapêutica com ciclofosfamida. Pode-se desenvolver ulceração/necrose, fibrose e neoplasia secundária da bexiga.
- A urotoxicidade pode impor a interrupção do tratamento.
- A cistectomia pode tornar-se necessária devido a fibrose, hemorragia ou neoplasia secundária.
- Foram notificados casos de urotoxicidade com casos fatais.
- A urotoxicidade pode ocorrer com a utilização da ciclofosfamida a curto ou a longo prazo. Foram notificadas cistites hemorrágicas após doses únicas de ciclofosfamida.
- Tratamento anterior ou concomitante com radiação ou bussulfano pode aumentar o risco de cistites hemorrágicas induzidas pela ciclofosfamida.

- No geral a cistite é inicialmente não bacteriana. Pode ser seguida de colonização bacteriana secundária.
- Antes de iniciar o tratamento, é necessário excluir ou corrigir qualquer obstrução do trato urinário. Ver secção 4.3.
- O sedimento urinário deve ser verificado regularmente quanto à presença de eritrócitos e outros sinais de uro/nefrotoxicidade.
- Em doentes com infeções ativas no trato urinário, a ciclofosfamida deve ser utilizada com cuidado.
- O tratamento adequado com mesna e/ou forte hidratação para forçar a diurese pode significativamente reduzir a frequência e a gravidade da toxicidade na bexiga. Isto é importante para garantir que os doentes esvaziam a bexiga a intervalos regulares.
- A hematúria normalmente resolve-se em poucos dias após o tratamento com ciclofosfamida ter sido interrompido mas pode persistir.
- Normalmente é necessário descontinuar a terapêutica com ciclofosfamida em situações de cistite hemorrágica grave.
- A ciclofosfamida também tem sido associada com nefrotoxicidade, incluindo necrose tubular renal.
- A hiponatremia associada com o aumento da água total no organismo, intoxicação aguda por água e uma síndrome semelhante SIADH (síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética) foram notificados em associação com a administração de ciclofosfamida. Foram notificados casos fatais.

Cardiotoxicidade, utilização em doentes com doença cardíaca

- Miocardite e miopericardite, que podem ser acompanhadas de derrame pericárdico significativo e tamponamento cardíaco, foram notificados associados à terapêutica com ciclofosfamida e levaram a insuficiência cardíaca grave, por vezes fatal.
- O exame histopatológico mostrou primariamente miocardite hemorrágica. Hemopericárdio ocorreu secundariamente à miocardite hemorrágica e necrose do miocárdio.
- Foi notificada toxicidade cardíaca aguda com uma dose única de menos de 2 mg/kg de ciclofosfamida.
- Após exposição a tratamentos que incluem ciclofosfamida, arritmias supraventriculares (incluindo fibrilhação auricular e flutter) assim como arritmias ventriculares (incluindo prolongamento do QT grave associado com taquidisritmia ventricular) foram notificadas em doentes com ou sem outros sinais de cardiotoxicidade,
- O risco de cardiotoxicidade da ciclofosfamida pode estar aumentado, por exemplo, após doses elevadas de ciclofosfamida, em doentes com idade avançada e em doentes com tratamento anterior por radioterapia da região cardíaca e/ou tratamento anterior ou concomitante com outros agentes cardiotóxicos. Ver secção 4.5.
- É necessário ter particular cuidado em doentes com fatores de risco para cardiotoxicidade e em doentes com doença cardíaca pré-existente.

Toxicidade pulmonar

- Pneumonia e fibrose pulmonar foram notificadas durante e após o tratamento com ciclofosfamida. Foi também notificada doença veno-oclusiva pulmonar e outras formas de toxicidade pulmonar.

Foi notificada toxicidade pulmonar que conduziu a falência respiratória.

- Enquanto a incidência de toxicidade pulmonar associada à ciclofosfamida é baixa, o prognóstico para doentes afetados é mau.

- O aparecimento tardio de pneumonia (superior a 6 meses após início da ciclofosfamida) parece estar associado a uma mortalidade particularmente alta. A pneumonia pode desenvolver-se mesmo anos após o tratamento com ciclofosfamida.

- A toxicidade pulmonar aguda foi notificada após uma única dose de ciclofosfamida.

Neoplasias secundárias

- Como todas as terapêuticas citotóxicas, o tratamento com ciclofosfamida envolve o risco de tumores secundários e os seus precursores como sequela tardia.

- O risco de neoplasia do trato urinário assim como o risco de alterações mielodisplásicas, particularmente evoluindo para leucemias agudas está aumentado. Outras neoplasias notificadas após utilização da ciclofosfamida ou regimes com ciclofosfamida incluem linfoma, neoplasia da tiroide e sarcomas.

- Em alguns casos, a neoplasia secundária desenvolve-se vários anos após o tratamento com ciclofosfamida ter sido descontinuado. O aparecimento de neoplasias foi também notificado após exposição in utero.

- O risco de neoplasia da bexiga pode ser marcadamente reduzido pela prevenção de cistites hemorrágicas.

Doença veno-oclusiva do fígado

- A doença veno-oclusiva hepática (DVOH) foi notificada em doentes a receber ciclofosfamida.

- Um regime citoreduativo em preparação para o transplante de medula óssea que consiste na ciclofosfamida em combinação com irradiação em todo o corpo, bussulfano ou outros agentes, foi identificado (ver secção 4.5) como um fator de risco major para o desenvolvimento da DVOH. Após a terapêutica citoreduadora, a síndrome clínica tipicamente desenvolve-se 1 a 2 semanas após o transplante e é caracterizada por ganho de peso súbito, hepatomegália dolorosa, ascite e hiperbilirrubinémia/icterícia.

- No entanto, a DVOH foi também notificada por se desenvolver gradualmente em doentes a receber a longo termo doses baixas de imunossuppressoras de ciclofosfamida.

- Como uma complicação da DVOH, pode-se desenvolver síndrome hepatorenal e falência multiorgânica. Foram notificados casos fatais de ciclofosfamida associada com DVOH.

- Os fatores de risco que predispõem um doente para o aparecimento de DVOH com grandes doses de terapêutica citoreduadora incluem

- alterações pré-existentes da função hepática,

- radioterapia anterior do abdómen e

- baixo desempenho hepático.

Genotoxicidade

- A ciclofosfamida é genotóxica e mutagénica, tanto em células somáticas como em células germinais femininas e masculinas. As mulheres não devem por isso engravidar e os homens devem utilizar métodos contraceptivos adequados para evitar a conceção durante a terapêutica com ciclofosfamida.
 - Os homens devem utilizar métodos contraceptivos adequados para evitar a conceção até 6 meses após o fim da terapêutica.
 - Dados animais indicam que a exposição de oócitos durante o desenvolvimento folicular pode resultar numa diminuição da taxa de nidação e gravidezes viáveis e num risco aumentado de mal formações. Este efeito deve ser considerado no caso de fecundação pretendida ou gravidez após descontinuação da ciclofosfamida. A duração exata do desenvolvimento folicular em humanos não é conhecido, mas pode ser superior a 12 meses.
 - Mulheres e homens sexualmente ativos devem usar métodos efetivos de contraceção durante estes períodos de tempo.
- Ver também secção 4.6.

Efeitos na fertilidade

A ciclofosfamida interfere com a oogénese e espermatogénese. Isto pode causar esterilidade em ambos os sexos.

O desenvolvimento da esterilidade parece depender da dose de ciclofosfamida, duração da terapêutica e do estado da função gonadal à data do tratamento.

A esterilidade induzida pela ciclofosfamida pode ser irreversível em alguns doentes.

Doentes do sexo feminino

- Amenorreia, transitória ou permanente, associada com a diminuição de esterogénio e aumento da secreção da gonadotrofina surge numa proporção significativa de mulheres tratadas com ciclofosfamida.
- Para mulheres com mais idade, em particular a amenorreia pode ser permanente.
- Oligomenorreia foi também notificada em associação com o tratamento de ciclofosfamida.
- Jovens tratadas com ciclofosfamida durante a pré-puberdade geralmente desenvolvem características sexuais secundárias normais e têm menstruações regulares.
- Jovens tratadas com ciclofosfamida durante a pré-puberdade engravidaram posteriormente.
- Jovens tratadas com ciclofosfamida que retiveram a função ovárica, após conclusão do tratamento, têm risco acrescido de desenvolverem menopausa permanente (suspensão permanente da menstruação antes dos 40 anos de idade).

Doentes do sexo masculino

- Homens tratados com ciclofosfamida podem desenvolver oligospermia ou azoospermia, que estão normalmente associadas com gonadotropina aumentada mas secreção de testosterona normal.
- A capacidade sexual e a libido geralmente não estão enfraquecidas nestes doentes.
- Jovens tratados com ciclofosfamida durante a pré-puberdade podem desenvolver características sexuais secundárias normais mas podem ter oligospermia ou azoospermia.

- Pode ocorrer algum grau de atrofia testicular.
- A azoospermia induzida pela ciclofosfamida é reversível em alguns doentes, embora a reversibilidade possa não ocorrer durante anos após o fim da terapêutica.
- A esterilidade em homens após terapêutica com ciclofosfamida revelou-se transitória (e reversível).

Reações anafiláticas, sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes
Reações anafiláticas, incluindo algumas fatais foram notificadas associadas à ciclofosfamida.

Foi notificada uma possível sensibilidade cruzada com outros agentes alquilantes.

Dificuldade na cicatrização de feridas

A ciclofosfamida pode interferir com a cicatrização normal de feridas.

PRECAUÇÕES

Alopécia

- Foi notificado alopecia e pode ocorrer mais frequentemente com o aumento das doses.
- Alopecia pode progredir para calvície.
- O crescimento do cabelo pode ser esperado após o tratamento com o medicamento ou mesmo durante o tratamento continuado, embora possa ser diferente em textura ou cor.

Náusea e vômitos

- A administração de ciclofosfamida pode causar náusea e vômitos.
- As normas atuais sobre a utilização de antieméticos para a prevenção e melhoria da náusea e vômitos devem ser consideradas.
- O consumo de álcool pode aumentar os vômitos e náuseas induzidas pela ciclofosfamida.

Estomatites

- A administração de ciclofosfamida pode provocar estomatites (mucosite oral).
- As normas atuais sobre as medidas para prevenir e melhorar a estomatite devem ser consideradas.

Extravasão do fármaco:

- O efeito citostático da ciclofosfamida ocorre após a sua ativação que tem lugar principalmente no fígado. Portanto, o risco de lesão nos tecidos pela administração extravascular accidental é baixo.
- No caso de administração extravascular accidental da ciclofosfamida, a perfusão deve ser interrompida imediatamente, a solução de ciclofosfamida extravasada deve ser aspirada com a cânula no local e, outras medidas devem ser instituídas como adequado.

Utilização em doentes com insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal, particularmente em doentes com insuficiência renal grave, a excreção renal diminuída pode resultar em aumento nos níveis plasmáticos de

ciclofosfamida e dos seus metabolitos. Isto pode aumentar a toxicidade e deve ser considerada quando a dose é determinada nestes doentes. Ver também secção 4.2.

Utilização em doentes com insuficiência hepática

Insuficiência hepática grave pode estar associada com uma diminuição da ativação da ciclofosfamida. Isto pode alterar a eficácia do tratamento com ciclofosfamida e deve ser considerado quando a dose é determinada e se avalia a resposta à dose selecionada.

Utilização em doentes adrenalectomizados

Doentes com insuficiência adrenal podem necessitar de um aumento da dose de substituição corticoide quando expostos ao stress da toxicidade derivado dos citostáticos, incluindo a ciclofosfamida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A coadministração planeada ou a administração sequencial de outras substâncias ou tratamentos que podem aumentar os efeitos semelhantes ou a gravidade da toxicidade (através de interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas) exigem uma avaliação individual cuidada dos benefícios e dos riscos esperados. Os doentes que recebem tais combinações devem ser monitorizados cuidadosamente quanto a sinais de toxicidade para permitir uma intervenção atempada. Os doentes em tratamento com ciclofosfamida e agentes que reduzem a sua ativação devem ser monitorizados quanto a uma possível redução da eficácia terapêutica e a necessidade de um ajuste de dose.

Interações que afetam a farmacocinética da ciclofosfamida e dos seus metabolitos

- A reduzida ativação da ciclofosfamida pode alterar a eficácia do tratamento com ciclofosfamida. As substâncias que atrasam a ativação da ciclofosfamida incluem
 - Aprepitante
 - Bupropiona
 - Bussulfano: Foi notificada uma redução da depuração da ciclofosfamida e a semivida prolongada em doentes que receberam doses elevadas de ciclofosfamida em menos de 24 horas após doses elevadas de bussulfano.
 - Ciprofloxacina: Quando dada antes do tratamento com ciclofosfamida (usada na preparação antes do transplante da medula óssea), a ciprofloxacina tem sido notificada levar a um relapso da doença subjacente.
 - Cloranfenicol
 - Fluconazol
 - Itraconazol
 - Prasugrel
 - Sulfonamidas
 - Tiotepa: Uma inibição forte da bioativação da ciclofosfamida pela tiotepa em regimes de quimioterapia em doses elevadas foi relatada quando a tiotepa foi administrada 1 hora antes da ciclofosfamida.

Um aumento da concentração do metabolito citotóxico pode ocorrer com

- Alopurinol
- Hidrato de cloral
- Cimetidina
- Dissulfiram
- Gliceraldeído
- Indutores das enzimas microsossomais hepáticas e extrahepáticas humanas (por ex. Enzimas do citocromo P450): A capacidade de indução das enzimas microsossomais hepáticas e extrahepáticas tem de ser considerada no caso de tratamento anterior ou concomitante com substâncias conhecidas por induzirem uma atividade aumentada de tais enzimas como rifampina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, hipericão e corticosteroides.
- Inibidores da protease: a utilização concomitante de inibidores da protease pode aumentar a concentração de metabolitos citotóxicos. A utilização de regimes com base em inibidores da protease foi determinada estar associada com uma incidência mais elevada de infeções e neutropenia em doentes a receber ciclofosfamida, doxorubicina e etoposido (CDE) do que o uso de um regime com base NNRTI.

Ondansetron

Tem sido notificado que a interação farmacocinética entre o ondansetron e doses elevadas de ciclofosfamida resultou na diminuição da AUC da ciclofosfamida.

Interações farmacodinamicas e interações de mecanismos desconhecidos que afetam a utilização da ciclofosfamida

A utilização sequencial ou combinada da ciclofosfamida e outros agentes com toxicidade similar pode causar efeitos tóxicos combinados (aumento).

Mielotoxicidade aumentada e/ou imunossupressão pode resultar de um efeito combinado da ciclofosfamida e por exemplo

- inibidores ACE: inibidores ACE podem causar leucopenia.
- Natalizumab
- Paclitaxel: Foi notificada mielotoxicidade aumentada quando a ciclofosfamida foi administrada após perfusão com paclitaxel.
- Tiazida diuréticos
- Zidovudina

A cardiotoxicidade aumentada pode resultar de um efeito combinado da ciclofosfamida e por exemplo

- Antraciclinas
- Citarabina
- Pentostatina
- Radioterapia na região cardíaca
- Trastuzumab

A toxicidade pulmonar aumentada pode resultar de um efeito combinado da ciclofosfamida e por exemplo

- Amiodarona

– G-CSF (fator de crescimento de granulócitos), GM-CSF (fator de crescimento de granulócitos-macrófagos): Relatórios sugerem um risco aumentado da toxicidade pulmonar em doentes tratados com quimioterapia citotóxica que inclui ciclofosfamida e G-CSF ou GM-CSF.

Nefrotoxicidade aumentada pode resultar de um efeito combinado da ciclofosfamida e por exemplo

– Anfotericina B

– Indometacina: Intoxicação aguda por água foi notificada com a utilização concomitante de indometacina.

Aumento de outras toxicidades

– Azatioprina: Risco aumentado de hepatotoxicidade (necrose hepática)

– Bussulfano: Foi notificada incidência aumentada de doença veno-oclusiva hepática e mucosite.

–Inibidores da protease: Incidência aumentada de mucosite.

Outras interações

Álcool

Uma atividade antitumoral reduzida foi observada em animais com tumor durante o consumo de etanol (álcool) e medicação concomitante de ciclofosfamida em baixa dose oral.

Em alguns doentes, o álcool pode aumentar as náuseas e vômitos induzidos pela ciclofosfamida.

Etanercept

Em doentes com granulomatose de Wegener, a adição de etanercept ao tratamento padrão, incluindo ciclofosfamida, foi associado com uma incidência elevada de neoplasias sólidas não-cutâneas.

Metronidazol

Foi notificada encefalopatia aguda num doente a receber ciclofosfamida e metronidazol. A associação causal não é clara.

Num estudo em animais, a combinação da ciclofosfamida com metronidazol foi associada com o aumento da toxicidade da ciclofosfamida.

Tamoxifeno

A utilização concomitante do tamoxifeno e quimioterapia pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas.

Interações que afetam a farmacocinética e/ou ações de outros medicamentos

- Bupropion

- Metabolismo da ciclofosfamida pelo CYP2B6 pode inibir o metabolismo do bupropion.

- Cumarinas

Ambos os efeitos, de aumento ou diminuição, da varfarina foram notificados em doentes a receber varfarina e ciclofosfamida.

- Ciclosporina

Foram observadas concentrações séricas de ciclosporina mais baixas em doentes a receber uma associação de ciclofosfamida e ciclosporina, do que em doentes a receber apenas ciclosporina. Esta interação pode resultar numa incidência aumentada da doença de excerto vs hospedeiro.

- Relaxantes musculares despolarizantes

O tratamento com ciclofosfamida provoca uma inibição marcada e persistente da atividade da colinesterase. Pode ocorrer apneia prolongada com relaxantes musculares despolarizantes concomitantes (por ex., succinilcolina). Se um doente foi tratado com ciclofosfamida a 10 dias de uma anestesia geral, o anestesista deve ser alertado.

Digoxina, β -acetildigoxina

Foi notificado que o tratamento citotóxico prejudica a absorção intestinal dos comprimidos de digoxina e β -acetildigoxina.

Vacinas

Os efeitos imunossupressores da ciclofosfamida podem ser esperados na redução da resposta à vacinação. A utilização de vacinas vivas pode levar a infeção induzida pela vacina.

Verapamil

Foi notificado que a terapêutica com ciclofosfamida prejudica a absorção intestinal do verapamil administrado oralmente.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A ciclofosfamida atravessa a placenta. O tratamento com ciclofosfamida tem efeito genotóxico e pode causar lesões fetais quando administrada a mulheres grávidas.

- Malformações foram notificadas em crianças nascidas de mães tratadas com ciclofosfamida durante o primeiro trimestre da gravidez. No entanto, existem também relatos de crianças sem malformações nascidas de mulheres expostas durante o primeiro trimestre de gravidez.

- A exposição à ciclofosfamida in utero pode causar aborto, atraso no crescimento fetal e efeitos fetotóxicos manifestados no recém-nascido, incluindo leucopenia, anemia, pancitopenia, hipoplasia medular grave e gastroenterite.

- Dados animais sugerem que pode persistir, um risco aumentado de falha da gravidez e malformações, após descontinuação da ciclofosfamida enquanto existam oócitos/folículos

que foram expostos à ciclofosfamida durante qualquer uma das suas fases de maturação. Ver secção 4.4, Genotoxicidade.

Se a ciclofosfamida for usada durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto está a receber este tratamento ou depois (ver secção 4.4, Genotoxicidade) a doente deve ser informada do perigo potencial para o feto.

A ciclofosfamida passa para o leite materno. Neutropenia, trombocitopenia, anemia e diarreia foram relatadas em crianças a serem amamentadas por mulheres tratadas com ciclofosfamida. Durante o tratamento com ciclofosfamida as mulheres não devem amamentar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes em tratamento com ciclofosfamida podem sentir efeitos indesejáveis (incluindo, por ex., tonturas, visão turva, alteração visual) que pode afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. A decisão de conduzir ou utilizar máquinas deve ser feita numa base individual.

4.8 Efeitos indesejáveis

4.8.1 Reações adversas de ensaios clínicos

A lista das reações adversas à ciclofosfamida neste documento tem por base dados pós-comercialização (ver em baixo).

4.8.2 Reações adversas pós-comercialização

A frequência das reações adversas é baseada na seguinte escala: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), Desconhecidos (reações adversas notificadas na experiência pós-comercialização).

Reações Adversas		
Classe de Sistemas de Órgãos (SOC)	Termo preferencial MedDRA	Frequência
Infecções e infestações	Infecções	Frequentes
	Pneumonia	Pouco frequentes
	Sepsis	Pouco frequentes
	Choque séptico	Muito raros
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	Leucemia aguda	Raros
	Síndrome Mielodisplástico	Raros
	Linfoma	Desconhecidos
	Sarcoma	Desconhecidos
	Carcinoma de células renais	Desconhecidos
	Neoplasia da pélvis renal	Desconhecidos
	Tumores secundários	Raros

	Neoplasia da bexiga Neoplasia uretérico Neoplasia da tiroide Efeito carcinogénico na descendência Síndrome de Lise Tumoral Progressão de neoplasias subjacentes	Raros Raros Desconhecidos Desconhecidos Muito raros Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Mielossupressão Pancitopenia Neutropenia Agranulocitose, Granulocitopenia Trombocitopenia Leucopenia Anemia Neutropenia febril Linfopenia Coagulação intravascular disseminada Síndrome hemolítico urémico Diminuição da hemoglobina	Muito frequentes Desconhecidos Muito frequentes Desconhecidos Desconhecidos Pouco frequentes Muito frequentes Pouco frequentes Frequentes Desconhecidos Muito raros Muito raros Desconhecidos
Doenças do sistema imunitário	Imunossupressão Choque anafilático Reação anafilática/Anafilactóide Reação de hipersensibilidade	Muito frequentes Pouco frequentes Muito raros Pouco frequentes
Doenças endócrinas	Intoxicação por água Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH) Alterações da ovulação Redução dos níveis de hormonas sexuais femininas Alterações da ovulação irreversíveis	Desconhecidos Muito raros Pouco frequentes Pouco frequentes Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiponatremia Retenção de fluido Anorexia Desidratação Aumento da glucose sanguínea. Diminuição da glucose sanguínea	Muito raros Muito raros Pouco frequentes Raros Desconhecidos Desconhecidos
Perturbações do foro psiquiátrico	Confusão	Muito raros
Doenças do sistema nervoso	Encefalopatia Convulsão Vertigem Síndrome leucoencefalopatia reversível posterior	Desconhecidos Muito raros Raros Desconhecidos

	Mielopatia Neuropatia periférica Polineuropatia Neuralgia Disestesia Hipoestesia Parestesia Tremor Disgeusia Testes alterados Hipogeusia Parosmia Encefalopatia hepática	Desconhecidos Desconhecidos Pouco frequentes Pouco frequentes Desconhecidos Desconhecidos Muito raros Desconhecidos Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Muito raros
Afeções oculares	Visão turva Disfunção visual Conjuntivite *Edema ocular Aumento da lacrimação	Raros Muito raros Muito raros Muito raros Desconhecidos
Afeções do ouvido e do labirinto	Surdez Disfunção da audição Tinnitus	Pouco frequentes Desconhecidos Desconhecidos
Cardiopatias	Paragem cardíaca Arritmia ventricular Arritmia Fibrilhação ventricular ~ Angina pectoris Taquicardia ventricular choque cardiogénico Efusão pericardial Hemorragia miocardiaca Enfarte no miocárdio ** Insuficiência cardíaca Disfunção do ventrículo esquerdo Cardiomiopatia Miocardite Pericardite Fibrilhação auricular Arritmia supraventricular Bradicardia Taquicardia Palpitações Eletrocardiograma QT prolongado Fração de ejeção diminuída	Muito raros Raros Raros Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Muito raros Pouco frequentes Desconhecidos Pouco frequentes Pouco frequentes Muito raros Muito raros Raros Desconhecidos Pouco frequentes Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Vasculopatias	Hemorragia Tromboembolismo	Raros Muito raros

	Embolismo pulmonar Trombose venosa Vasculite, Isquemia periférica Hipertensão Hipotensão Ruborização	Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Muito raros Muito raros Desconhecidos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Doença pulmonar veno-oclusiva Síndrome de aflição respiratória aguda Fibrose pulmonar intersticial crônica Bronquiólite obstrutiva Pneumonia de organização Alveolite alérgica Pneumonite Edema pulmonar Efusão pleural Broncoespasmo Dispneia Hipoxia Tosse Doença pulmonar inespecífica Congestão nasal Desconforto nasal Dor orofaríngea Rinorreia Espirros	Desconhecidos Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Doenças gastrointestinais	Enterocolite hemorrágica Hemorragia gastrointestinal Pancreatite aguda Colite Enterite Cecite Ascites Ulceração da mucosa Estomatite Diarreia Vômitos Obstipação Náusea Dor abdominal Desconforto abdominal Inflamação da glândula parótida	Muito raros Desconhecidos Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Afecções hepatobiliares	Alteração das funções hepáticas Hepatite	Raros Raros

	Doença veno-oclusiva hepática Ativação do vírus da hepatite Hepatomegália Icterícia Hepatite colestática Hepatite citolítica Colestase Hepatotoxicidade Falha hepática Bilirrubina sanguínea aumentada, Função hepática anormal Enzimas hepáticas aumentadas (Aspartato aminotransferase aumentada, Alanina aminotransferase aumentada, Fosfatase alcalina sanguínea aumentada, Gama-glutamil transferase aumentada)	Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia Cálvice Erupção cutânea Dermatitis Síndrome Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica Reações cutâneas graves Descoloração das unhas e palmo- plantar Eritema no campo irradiado Erupção cutânea tóxica Prurido (incluindo comichão inflamatória) Erithema multiforme Síndrome Eritrodisestesia Urticária Bolhas Eritema Edema da face Hiperhidrose	Muito frequentes Pouco frequentes Raros Raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Rabdomiólise Câibra Esclerodermia Espasmos musculares Mialgia Artralgia	Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Doenças renais e urinárias	Cistite	Muito frequentes

	Microhematúria Cistite hemorrágica Macrohematúria Hemorragia suburetal Edema da parede da bexiga Inflamação intersticial, fibrose e esclerose da bexiga Falha renal Insuficiência renal Creatinina sanguínea aumentada Necrose tubular renal Perturbação tubular renal Nefropatia tóxica Ureterite hemorrágica Cistite ulcerativa Contractura da bexiga Diabetes insípida nefrogénico Células epiteliais da bexiga urinária atípicas Azoto uréico sanguíneo aumentado	Muito frequentes Frequentes Frequentes Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais	Parto prematuro	Desconhecidos
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Atrofia da espermatogenese Perturbação da ovulação *** Amenorreia *** Azoospermia *** Oligospermia Infertilidade Falha ovárica Oligomenorreia, Atrofia testicular Diminuição do estrogénio sanguíneo Aumento da gonadotrofina sanguínea	Frequentes Pouco frequentes Raros Raros Raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Afeções congénitas, familiares e genéticas	Morte intrauterina Malformação fetal Atraso no crescimento fetal Toxicidade fetal	Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre Arrepios Astenia Fadiga Indisposição Inflamação da mucosa Dor torácica Enxaqueca	Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Raros Muito raros

	Dor Insuficiência multiorgânica Reações no local de injeção/perfusão (trombose, necrose, flebite, inflamação, dor, edema, eritema) Pirexia Edema Doença gripal	Muito raros Muito raros Muito raros Desconhecidos Desconhecidos Desconhecidos
Exames complementares de diagnóstico	Lactato-desidrogenase sanguínea elevada proteína C reativa elevada Alteração no ECG LVEF diminuído Aumento de peso	Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Muito raros

* observado em conjunto com hipersensibilidade

** incluindo casos mortais

*** persistente

INFECÇÕES E INFESTAÇÕES:

As manifestações seguintes foram associadas com mielossupressão e imunossupressão provocadas por ciclofosfamida: aumento do risco e da gravidade de pneumonias (incluindo casos fatais), outras infecções bacterianas, fúngicas, vírais, por protozoários e parasitas; reativação de infecções latentes, incluindo hepatites vírais, tuberculose, vírus JC com leucoencefalopatia multifocal progressiva (incluindo casos fatais), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, Strongyloides, sepsis e choque séptico (incluindo casos fatais)

NEOPLASIAS BENIGNAS MALIGNAS E NÃO ESPECIFICADAS (INCL. CISTOS E POLIPOS): Leucemia aguda (leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda), Síndrome Mielodisplástico, Linfoma (linfoma não-Hodgkin), Sarcomas, Carcinoma de células renais, Neoplasia da pélvis renal, Neoplasia da bexiga, Neoplasia uretérico, Neoplasia da tireoide, Tratamento relacionado com malignidade secundária, Efeito carcinogénico na descendência, Síndrome de Lise Tumoral. Adicionalmente foi notificada a progressão de neoplasias subjacentes, incluindo casos fatais.

DOENÇAS DO SANGUE E DO SISTEMA LINFÁTICO:

Mielossupressão manifestada como falha da medula óssea, Pancitopenia, Neutropenia, Agranulocitose, Granulocitopenia, Trombocitopenia (agravados com hemorragia), Leucopenia, Anemia; Neutropenia febril, Linfopenia, Coagulação intravascular disseminada, Síndrome hemolítico urémico (com microangiopatia trombótica), Diminuição da hemoglobina.

DOENÇAS DO SISTEMA IMUNITÁRIO: Imunossupressão, Choque anafilático, Reação anafilática/Anafilactóide (incluindo casos fatais), Reação de hipersensibilidade.

DOENÇAS ENDÓCRINAS: Intoxicação por água, Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética.

DOENÇAS DO METABISMO E DA NUTRIÇÃO: Hiponatremia, Retenção de fluido, Anorexia, Aumento da glucose sanguínea. Diminuição da glucose sanguínea.

PERTURBAÇÕES DO FORO PSIQUIÁTRICO: Estado tumultuoso.

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO: Encefalopatia, Convulsão, Vertigem, Neurotoxicidade tem sido notificada e manifestada como Síndrome leucoencefalopatia reversível posterior, Mielopatia, Neuropatia Periférica, Polineuropatia, Neuralgia, Disestesia, Hipoestesia, Parestesia, Tremor, Disgeusia, Hipogeusia, Parosmia

AFEÇÕES OCULARES: Disfunção visual, Visão turva, Conjuntivite, Aumento da lacrimação.

AFEÇÕES DO OUVIDO E DO LABIRINTO: Surdez, Disfunção da audição, Tinnitus

CARDIOPATIAS: Paragem cardíaca, Fibrilhação ventricular, Taquicardia ventricular, choque cardiogénico, Efusão pericardial (progredindo para tamponamento cardíaco), Hemorragia miocárdica, Enfarte no miocárdio, Insuficiência cardíaca congestiva, Insuficiência cardíaca (incluindo casos fatais), Falha do ventrículo esquerdo, Disfunção do ventrículo esquerdo, Cardiomiopatia, Miocardite, Pericardite, Cardite, Fibrilhação auricular, Arritmia supraventricular, Arritmia ventricular, Bradicardia, Taquicardia, Palpitações, Eletrocardiograma QT prolongado, Fração de ejeção diminuída.

VASCULOPATIAS: Embolismo pulmonar, Trombose venosa, Vasculite, Isquémia periférica, Hipertensão, Hipotensão, Ruborização, Vermelhidão, Diminuição da pressão sanguínea.

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, TORÁCICAS E DO MEDIASTINO: Doença pulmonar veno-oclusiva, Síndrome de aflição respiratória aguda, Doença intersticial pulmonar como manifestada por fibrose pulmonar. Falha respiratória (incluindo casos fatais), Bronquiólite obstrutiva, Pneumonia de organização, Alveolite alérgica, Pneumonite; Aflição respiratória, Hipertensão pulmonar, Edema pulmonar, Efusão pleural, Broncospasmo, Dispnea, Hipoxia, Tosse, Congestão nasal, Desconforto nasal, Dor orofaríngea, Rinorreia, Espirros.

DOENÇAS GASTROINTESTINAIS: Enterocolite hemorrágica, Hemorragia gastrointestinal, Pancreatite aguda, Colite, Enterite, Cecite, Ulceração da mucosa, Estomatite, Diarreia, Vômitos, Obstipação, Náusea, Dor abdominal, Desconforto abdominal, Inflamação da glândula parótida.

AFEÇÕES HEPATOBILIARES: Doença veno-oclusiva hepática, Hepatite colestática, Hepatite citolítica, Hepatite, Colestase; Hepatotoxicidade com falha hepática, Encefalopatia hepática, Ascite, Hepatomegália, Icterícia, Bilirrubina sanguínea aumentada, Função hepática anormal, Enzimas hepáticas aumentadas (Aspartato aminotransferase aumentada, Alanina aminotransferase aumentada, Fosfatase alcalina sanguínea aumentada, Gama-glutamil transferase aumentada).

AFEÇÕES DOS TECIDOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS: Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome Stevens-Johnson, Eritema multiforme, Síndrome Eritrodisestesia Palmo-Plantar, Dermatite induzida pela radiação, Erupção cutânea tóxica, Urticária, Dermatite, Erupção cutânea, Bolhas, Prurido, Eritema, Descoloração da pele, Descoloração das unhas, Perturbações das unhas, Alopecia, Edema da face, Hiperhidrose.

AFEÇÕES MUSCULOSQUELÉTICAS E DOS TECIDOS CONJUNTIVOS: Rabdomiólise, Esclerodermia, Espasmos musculares, Mialgia, Artralgia.

DOENÇAS RENAIIS E URINÁRIAS: Falha renal, Necrose tubular renal, Perturbação tubular renal, Insuficiência renal, Nefropatia tóxica, Cistite hemorrágica, Ureterite hemorrágica, Necrose da bexiga, Cistite ulcerativa, Fibrose da bexiga, Contractura da bexiga, Hematúria, Diabetes insípido nefrogénico, Cistite, Células epiteliais da bexiga urinária atípicas, Creatinina sanguínea aumentada, azoto ureico sanguíneo aumentado

SITUAÇÕES NA GRAVIDEZ, NO PUERPÉRIO E PERINATAIS: Parto prematuro.

DOENÇAS DOS ÓRGÃOS GENITAIS E DA MAMA: Infertilidade, Falha ovárica, Perturbação ovárica, Perturbação da ovulação, Amenorreia, Oligomenorreia, Atrofia testicular, Azoospermia, Oligospermia, Diminuição do estrogénio sanguíneo, Aumento da gonadotrofina sanguínea.

AFEÇÕES CONGÉNITAS, FAMILIARES E GENÉTICAS: Morte intrauterina, Malformação fetal, atraso no crescimento fetal, Toxicidade fetal (incluindo mielossupressão, Gastroenterite)

PERTURBAÇÕES GERAIS E ALTERAÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO: Falha multiórgãos, Deterioração física geral, doença do tipo da gripe, reações no local de injeção/perfusão (trombose, necrose, flebite, inflamação, dor, inchaço, eritema), Pirexia, Edema, Dor torácica, Inflamação da mucosa, Astenia, Dor, Arrepios, Fadiga, Indisposição, Cefaleia.

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO: Lactato-desidrogenase sanguínea aumentada, proteína C reativa aumentada.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Consequências graves da sobredosagem incluem manifestações de toxicidade dose dependentes tais como mielossupressão, urotoxicidade, cardiotoxicidade (incluindo falência cardíaca), doença veno-oclusiva hepática e estomatite. Ver secção 4.4.

- Doentes que receberam uma sobredosagem devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de toxicidades e mielotoxicidade em particular.
- Não é conhecido nenhum antídoto específico da ciclofosfamida.
- A ciclofosfamida e os seus metabolitos são dializáveis. Portanto é indicada uma hemodiálise rápida quando é tratada uma sobredosagem ou intoxicação intencional ou accidental.
- A sobredosagem deve ser gerida com medidas de apoio, incluindo terapêutica apropriada para qualquer infeção simultânea, mielossupressão ou outra toxicidade que ocorra.

A profilaxia da cistite com mesna pode ser útil na prevenção ou limitação dos efeitos urotóxicos da sobredosagem com ciclofosfamida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 16.1.1- Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Alquilantes, classificação ATC: L01AA01 Ciclofosfamida

A ciclofosfamida demonstrou ter um efeito citostático em muitos tipos de tumores. Os metabolitos ativos da ciclofosfamida são agentes alquilantes que transferem grupos alquilo para o ADN durante o processo de divisão celular, assim impedindo a síntese normal do ADN.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A ciclofosfamida é bem absorvida após dose oral com uma semivida de 4-8 horas tanto para a administração oral como parentérica.

É um pró-fármaco inativo com metabolitos alquilantes produzidos pelo metabolismo hepático, atingido picos em 4-6 horas após uma injeção i.v.. As enzimas hepáticas podem ser induzidas. O composto original liga-se mal às proteínas plasmáticas mas os metabolitos ativos ligam-se significativamente às proteínas. O fármaco é largamente distribuído e atravessa a barreira hematoencefálica, placenta e é encontrada nas ascites. Os metabolitos são excretados por via renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados pré-clínicos relevantes para o prescritor adicionais à informação já existente noutras secções do Resumo das Características do Medicamentos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Nenhum.

6.2 Incompatibilidades

Soluções contendo álcool benzílico podem reduzir a estabilidade da ciclofosfamida.

6.3 Prazo de validade

3 anos na embalagem fechada.

A solução após reconstituição deve ser utilizada nas 24 horas após preparação.

A estabilidade química e física foi demonstrada (em soluções aquosas, de cloreto de sódio e de glucose) para 48 horas a 2°C-8°C.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C-8°C, se a reconstituição foi realizada em condições controladas e validadas.

Após reconstituição em Elixir Aromático USP para administração por via oral

A uma concentração de 2 mg de ciclofosfamida por ml em Elixir Aromático USP, a estabilidade química e física foi demonstrada para 14 dias entre 2°C-8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar no recipiente original.

Após reconstituição (tanto para administração intravenosa e oral) conservar entre 2° e 8°C e proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro transparente tipo III com rolhas de borracha de butilo com cápsulas de alumínio e plástico.

Os frascos são embalados com ou sem um invólucro de plástico protetor. O invólucro de plástico protetor não entra em contacto com o medicamento e oferece proteção de transporte adicional, o que aumenta a segurança para o pessoal médico e farmacêutico.

6.6 Precauções especiais de eliminação

O manuseamento e preparação do Endoxan deve ser efetuado de acordo com as precauções de segurança utilizadas no manuseamento de citostáticos.

Destruição do produto:

O produto não utilizado ou os recipientes que estiveram em contacto com o mesmo, devem ser recolhidos em contentores especiais e incinerados de acordo com as normas para este tipo de substâncias.

7. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Baxter Médico-Farmacêutica, Lda.

Sintra Business Park, Zona Industrial da Abrunheira, Edifício 10,
2710-089 Sintra - Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Endoxan 500mg - Embalagens com 10 frascos - Registo nº 8024570

Endoxan 1000 mg - Embalagens com 5 frascos - Registo nº 8024588

Endoxan 500mg - Embalagem com 1 frasco - Registo nº 4408381

Endoxan 1000 mg - Embalagem com 1 frasco - Registo nº 4408480

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data de aprovação: 20 de julho de 1960

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO