1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CICLOFOSFAMIDA KEMEX
CICLOFOSFAMIDA 200 y 1000 mg, Polvo Liofilizado para Inyectable
Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina **Venta bajo receta archivada**

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 200 mg
Cada Frasco ampolla contiene:
Ciclofosfamida.....200 mg
Manitol.....150 mg

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 1000 mg
Cada Frasco ampolla contiene:
Ciclofosfamida.....1000 mg
Manitol.....750 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA
Polvo Liofilizado para Inyectable

4. DATOS CLÍNICOS
4.1 Indicaciones terapéuticas
Ciclofosfamida Kemex se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en función de la indicación. Ciclofosfamida está indicada en el tratamiento de:
- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Como acondicionamiento para un trasplante de médula ósea, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda, en combinación con irradiación en todo el cuerpo o busulfan.
- Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.
- Carcinoma de ovario y de mama metastásico. - Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.
- Sarcoma de Ewing.
- Carcinoma microcítico de pulmón.
- Neuroblastoma avanzado o metastásico.
- Enfermedades autoinmunes que comprometen la vida como: formas progresivas graves de nefritis lúpica y granulomatosis de Wegener.

4.2 Posología y forma de administración
Ciclofosfamida solo debe ser utilizado por médicos experimentados en el uso de quimioterapia del cáncer. Ciclofosfamida solo se debe administrar cuando existan medios para una supervisión habitual de los parámetros clínicos, bioquímicos y hematológicos antes, durante y después de la administración y bajo la dirección de un servicio oncológico especializado.

Posología
La posología se debe individualizar. Las dosis y la duración del tratamiento y/o sus intervalos dependen de la indicación terapéutica, el esquema de un tratamiento combinado, el estado de salud general y la función orgánica del paciente, y los resultados de la supervisión analítica (en particular, la supervisión de las células sanguíneas).

En combinación con otros citostáticos de toxicidad similar, podría ser necesaria una reducción de la dosis o ampliación de los intervalos sin tratamiento.

Se puede considerar el uso de agentes estimuladores de la hematopoyesis (factores estimuladores de colonias y medicamentos estimuladores de la eritropoyesis) para reducir el riesgo de complicaciones mielosupresoras y/o contribuir a facilitar la administración de la posología prevista.

Antes, durante e inmediatamente después de la administración, se deben ingerir o perfundir cantidades adecuadas de líquido para provocar la diuresis y reducir el riesgo de toxicidad en las vías urinarias. Por lo tanto, Ciclofosfamida se debe administrar por la mañana. Ver sección 4.4.

El médico tiene la responsabilidad de decidir el uso de Ciclofosfamida conforme a las directrices terapéuticas vigentes.

Las siguientes dosis se pueden considerar pautas generales:
Tumores hematológicos y sólidos
a. Para tratamiento diario: 3-6 mg/kg de peso corporal (= 120-240 mg/m2 de superficie corporal), inyectados por vía intravenosa
b. Para tratamiento intermitente: 10-15 mg/kg de peso corporal (= 400-600 mg/m2 de superficie corporal), inyectados por vía intravenosa, con intervalos sin tratamiento de 2 a 5 días.
c. Para tratamiento intermitente a dosis altas: 20-40 mg/kg de peso corporal (= 800-1.600 mg/m2 de superficie corporal), inyectados por vía intravenosa, con intervalos sin tratamiento de 21 a 28 días.

Como preparación para un trasplante de médula ósea 2 días con 60 mg/kg o 4 días con 50 mg/kg de peso corporal inyectados por vía intravenosa.

Si se aplica una pauta de busulfan-ciclofosfamida (Bu/Ci), la primera dosis de Ciclofosfamida se debe administrar al menos 24 horas después de la última dosis de busulfan (ver secciones 4.4 y 4.5)

Enfermedades autoinmunes
Cada mes 500-1.000 mg/m2 de superficie corporal.

Pacientes con insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática grave se podría asociar a una reducción de la activación de Ciclofosfamida. Esto podría alterar la eficacia del tratamiento con Ciclofosfamida y se debe tener en cuenta al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada. (Ver sección 4.4).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda una reducción de la dosis del 25 % en pacientes con concentraciones de bilirrubina sérica de 3,1-5 mg/100 ml (= 0,053-0,086 mmol/l).

Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave, una reducción de la eliminación renal podría incrementar los niveles plasmáticos de Ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto podría dar lugar a una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la posología en estos pacientes. (Ver sección 4.4). Se recomienda una reducción de la dosis del 50% para una filtración glomerular por debajo de 10 ml/minuto.

Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables, aunque podrían existir diferencias en el aclaramiento en función del sistema de diálisis que se utilice. En pacientes que requieren diálisis, se debe tener en cuenta un intervalo constante entre la administración de Ciclofosfamida y la diálisis. Ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada, la supervisión de toxicidades y la necesidad de ajuste de dosis debe reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal, cardiaca o de otro órgano, y las enfermedades concomitantes u otra farmacoterapia en esta población.

Población pediátrica
Ciclofosfamida se ha administrado a niños. El perfil de seguridad de ciclofosfamida en pacientes pediátricos es similar al de la población adulta.

Modificación de dosis debido a mielosupresión
Se debe determinar de forma habitual la cantidad de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con Ciclofosfamida. Se recomienda ajustar la dosis, si es necesario, si los signos de mielosupresión son evidentes.

Ver la tabla siguiente. También se debe comprobar habitualmente el sedimento urinario para detectar la presencia de eritrocitos.

Recuento de leucocitos/µl	Recuento de plaquetas/µl	Dosis
>4.000	>100.000	100 % de la dosis prevista
2.500-4.000	50.000-100.000	50 % de la dosis prevista
<2.500	<50.000	Omitir hasta que los valores se normalicen o decidir individualmente

En el tratamiento combinado quizá se deban considerar más reducciones de la dosis.

Forma de administración
Ciclofosfamida es inerte hasta que la activan las enzimas hepáticas. No obstante, como sucede con todos los medicamentos citotóxicos, se recomienda que la reconstitución sea realizada por personal formado en un área designada.

Medidas a tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Las personas encargadas de la preparación deben llevar guantes protectores. Se deben evitar las salpicaduras del material en los ojos. El material no debe ser manipulado por mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Se deben observar las normas y reglas para la manipulación de citostáticos en general al reconstituir o manipular Ciclofosfamida. En la medida de lo posible, la reconstitución se debe realizar en una campana de seguridad con flujo de aire laminar. La persona que manipule el producto debe llevar una mascarilla protectora y guantes protectores. En caso de vertidos, la zona debe lavarse abundantemente con agua. Si Ciclofosfamida polvo liofilizado para inyectable y para perfusión, se conserva (p. ej. durante el transporte) a una temperatura superior a la máxima permitida, la ciclofosfamida podría fundirse. Los viales para inyección que contienen ciclofosfamida fundida pueden identificarse a simple vista. La ciclofosfamida es un polvo blanco. La ciclofosfamida fundida es un líquido viscoso límpido o amarillento (normalmente en forma de gotas en los viales correspondientes). Los viales para inyección que contienen ciclofosfamida fundida no se pueden reutilizar.

La elección del disolvente para la reconstitución de Ciclofosfamida que contiene ciclofosfamida depende de la vía de administración a utilizar.

Perfusión
Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, Ciclofosfamida (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %.

Ciclofosfamida reconstituido se debe diluir también en dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % antes de la perfusión.

Se añaden las siguientes cantidades, de agua para inyección o cloruro de sodio al 0,9 %, a los viales que contienen Ciclofosfamida polvo liofilizado para inyectable y para perfusión: Vial de 200 mg: 10 ml Vial de 1.000 mg: 50 ml.

La inyección del disolvente en el vial para inyección crea una presión anormalmente alta, que desaparece en cuanto se introduce la segunda aguja estéril en el tapón de goma del vial para inyección. El polvo se disuelve fácilmente cuando el vial para inyección se agita enérgicamente para producir una solución límpida. Si el polvo no se disuelve inmediatamente, es aconsejable dejar reposar la solución unos minutos. La solución se debe administrar lo antes posible después de su reconstitución.

Después de la reconstitución la solución es límpida y de aspecto incoloro a amarillo claro.

Inyección directa
Si la solución se va a utilizar para inyección directa, Ciclofosfamida Kemex (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %. Tenga en cuenta que Ciclofosfamida Kemex solo reconstituido en solución de cloruro de sodio estéril al 0,9% es adecuado para inyección en bolo.
Ciclofosfamida Kemex (que contiene ciclofosfamida) reconstituido en agua es hipotónico y no se debe inyectar directamente.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la reconstitución, ver sección 6.6.

Vía intravenosa
La administración intravenosa se debe realizar preferiblemente en forma de perfusión.

Para reducir la probabilidad de reacciones adversas que parecen depender de la velocidad de administración (p. ej. inflamación facial, dolor de cabeza, congestión nasal, quemazón en el cuero cabelludo), ciclofosfamida se debe inyectar o perfundir muy lentamente. La duración de la perfusión (de 30 minutos a 2 horas) debe ser apropiada para el volumen y el tipo de líquido portador a perfundir.
Antes de la administración intravenosa, la sustancia se debe disolver completamente.

4.3 Contraindicaciones
Ciclofosfamida Kemex está contraindicado en pacientes con:
- Hipersensibilidad a ciclofosfamida o cualquiera de sus metabolitos.
- Infecciones agudas.
- Aplasia de la médula ósea o depresión de la médula ósea antes del tratamiento.
- Infección urinaria.
- Toxicidad urotelial aguda debido a quimioterapia citotóxica o radioterapia.
- Obstrucción del flujo urinario.
- Lactancia (ver sección 4.6).

Ciclofosfamida Kemex no se debe utilizar en el tratamiento de enfermedades no neoplásicas, excepto para inmunosupresión en situaciones que comprometen la vida.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Reacciones anafilácticas, sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes
Se han descrito reacciones anafilácticas que incluyen las que conllevan a desenlaces mortales en asociación con ciclofosfamida. Se ha descrito una posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Mielosupresión, inmunosupresión, infecciones
El tratamiento con ciclofosfamida podría provocar mielosupresión (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y supresión significativa de la respuesta inmunitaria, con el posible resultado de infecciones graves y a veces mortales, septicemia y choque séptico.

Las infecciones comunicadas con ciclofosfamida incluyen neumonías, y también otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas y parasitarias.

Las infecciones latentes se pueden reactivar. Se ha descrito reactivación para diversas infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas y parasitarias.

Las infecciones que se producen durante el tratamiento con Ciclofosfamida, incluida la fiebre neutropénica, se deben tratar apropiadamente. La profilaxis antimicrobiana podría estar indicada en determinados casos de neutropenia (a consideración del médico responsable del tratamiento). En caso de fiebre neutropénica, se deben administrar antibióticos y/o antifúngicos. Ciclofosfamida se debe administrar con las precauciones necesarias (o bien no administrarse) en pacientes con deterioro funcional grave de la médula ósea y pacientes con inmunosupresión grave.

Se requiere una supervisión hematológica atenta en todos los pacientes durante el tratamiento. Se deben comprobar los parámetros hematológicos antes de cada administración y de forma habitual durante el tratamiento. Podría ser necesaria una supervisión más frecuente si las cifras de leucocitos caen por debajo de 3.000 células/microlitro (células/mm^3). Se recomienda ajuste de la dosis debido a mielosupresión (ver sección 4.2).

A menos que sea esencial, Ciclofosfamida no se debe administrar a pacientes con una cifra de leucocitos por debajo de 2.500 células/microlitro (células/mm3) y/o una cifra de plaquetas por debajo de 50.000 células/microlitro (células/mm3).

En principio, la reducción de las células en sangre periférica y la cifra de trombocitos y el tiempo necesario para recuperarse podrían aumentar con dosis mayores de Ciclofosfamida.

Los puntos más bajos de la reducción de la cifra de leucocitos y de trombocitos se suelen alcanzar en las semanas 1 y 2 de tratamiento. La médula ósea se recupera relativamente rápido, y los niveles de cifras de células en sangre periférica se normalizan, en general, después de unos 20 días.

El tratamiento con Ciclofosfamida podría no estar indicado, o bien se debe interrumpir o reducir la dosis en pacientes que tienen o desarrollan una infección grave.

Cabe esperar mielosupresión grave especialmente en pacientes con pretratamiento y/o que reciben quimioterapia concomitante y/o radioterapia.

Vías urinarias y toxicidad renal
Se han descrito casos de cistitis hemorrágica, pielitis, uretritis y hematuria con el tratamiento con Ciclofosfamida. Se podría desarrollar úlcera/necrosis vesical, fibrosis/contractura y cáncer secundario. La toxicidad urinaria podría requerir la interrupción del tratamiento. Se han descrito casos de toxicidad urinaria con desenlaces mortales.

Se puede producir toxicidad urinaria con el uso a corto y largo plazo de Ciclofosfamida. Se han descrito casos de cistitis hemorrágica después de dosis únicas de Ciclofosfamida. Se podría requerir cistectomía debido a fibrosis, hemorragia o neoplasia maligna secundaria.
La radioterapia o el tratamiento concomitante con busulfan o en el pasado, podrían incrementar el riesgo de cistitis hemorrágica inducida por Ciclofosfamida. En general, la cistitis no es inicialmente bacteriana. A continuación se podría producir una colonización bacteriana secundaria.

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción de las vías urinarias. Ver sección 4.3. Es necesario comprobar de forma habitual la presencia de eritrocitos en el sedimento urinario y otros signos de nefrotoxicidad/toxicidad urinaria. El tratamiento adecuado con Mesna y/o hidratación intensa para provocar la diuresis pueden reducir notablemente la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical. Es importante asegurarse de que los pacientes micccionen a intervalos regulares. La hematuria se suele resolver en algunos días después de suspender el tratamiento con Ciclofosfamida, pero podría persistir. La cistitis hemorrágica grave suele requerir la suspensión del tratamiento con Ciclofosfamida.

Ciclofosfamida también se ha asociado a nefrotoxicidad, incluyendo necrosis tubular renal.

Se han descrito casos de hiponatremia asociada a aumento de la cantidad de agua total en el organismo, intoxicación aguda por agua y un síndrome semejante al SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona diurética) en asociación con la administración de Ciclofosfamida. Se han descrito desenlaces mortales.

Cardiotoxicidad, uso en pacientes con cardiopatía
Con el tratamiento con Ciclofosfamida se han descrito casos de miocarditis y miopericarditis, que podrían ir acompañados de derrame pericárdico significativo y taponamiento cardiaco, y que han provocado insuficiencia cardiaca congestiva grave y a veces mortal. El estudio histopatológico ha puesto de manifiesto principalmente miocarditis hemorrágica. Se ha descrito hemopericardio secundario a miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdica. Se ha descrito toxicidad cardiaca aguda con dosis únicas tan bajas como 20 mg/kg de ciclofosfamida.

Después de la exposición a pautas de tratamiento que incluían Ciclofosfamida, se han descrito arritmias supraventriculares (incluyendo aleteo y fibrilación auricular) así como arritmias ventriculares (incluyendo prolongación grave del intervalo QT asociada a taquiarritmia ventricular) en pacientes con y sin otros signos de cardiotoxicidad.

El riesgo de cardiotoxicidad por Ciclofosfamida como resultado del tratamiento con esta podría aumentar, por ejemplo, después de dosis altas de ciclofosfamida, en pacientes de edad avanzada y en pacientes que han recibido radioterapia previa en la región cardíaca y/o tratamiento previo o concomitante con otros medicamentos cardiotóxicos. Ver sección 4.5.

Se requiere una especial precaución en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con una cardiopatía preexistente.

Toxicidad pulmonar
Se han descrito casos de neumonitis y fibrosis pulmonar durante el tratamiento con Ciclofosfamida y después de este. También se ha descrito enfermedad pulmonar veno-oclusiva y otras formas de toxicidad pulmonar. Se ha descrito toxicidad pulmonar que provoca insuficiencia respiratoria. Aunque la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a Ciclofosfamida es baja, el pronóstico de los pacientes afectados es malo. Una manifestación tardía de neumonitis (más de 6 meses después del inicio de la administración de ciclofosfamida) parece asociarse a una mortalidad especialmente alta. Podría desarrollarse neumonitis incluso años después del tratamiento con Ciclofosfamida. Se ha descrito toxicidad pulmonar aguda después de una única dosis de Ciclofosfamida.

Neoplasias malignas secundarias
Como sucede con cualquier otro tratamiento citotóxico, el tratamiento con Ciclofosfamida implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas. El riesgo de cáncer de las vías urinarias así como el de alteraciones mielodisplásicas, que progresan parcialmente a leucemias agudas, aumenta. Otras neoplasias malignas descritas después del uso de Ciclofosfamida o pautas con Ciclofosfamida incluyen linfomas, cáncer tiroideo y sarcomas.

En algunos casos, la neoplasia maligna secundaria se desarrolló varios años después de suspender el tratamiento con Ciclofosfamida. También se han descrito neoplasias malignas después de la exposición en el útero.

El riesgo de cáncer de vejiga se puede reducir notablemente a través de profilaxis de la cistitis hemorrágica.

Enfermedad hepática veno-oclusiva
Se ha descrito enfermedad hepática veno-oclusiva (EHVO) en pacientes tratados con Ciclofosfamida, principalmente los que reciben una pauta citorreductora en preparación para trasplante de médula ósea en combinación con irradiación en todo el cuerpo, busulfan u otros medicamentos (ver sección 4.5). Después del tratamiento citorreductor, se suele desarrollar síndrome clínico de 1 a 2 semanas después del trasplante y se caracteriza por aumento súbito de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis e hiperbilirrubinemia/ictericia. No obstante, también se ha descrito que la EHVO se desarrolla gradualmente en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras bajas de ciclofosfamida a largo plazo. Como complicación de la EHVO, se puede desarrollar síndrome hepatorrenal y fallo multiorgánico. Se han descrito desenlaces mortales de la EHVO asociada a ciclofosfamida. Los factores de riesgo que predisponen a un paciente a desarrollar EHVO incluyen trastornos preexistentes de la función hepática, radioterapia previa del abdomen y una baja puntuación funcional. Se ha descrito que la incidencia de la EHVO se reduce si se observa un intervalo de al menos 24 horas entre la última administración de busulfan y la primera administración de ciclofosfamida (ver secciones 4.2 y 4.5).

Genotoxicidad
Ciclofosfamida es genotóxica y mutágena, tanto en células somáticas como germinales de varones y mujeres. Por lo tanto, las mujeres no deben quedar embarazadas y los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión.

Los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un período de 6 meses después de su suspensión.

Los datos obtenidos en animales indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular podría provocar un menor índice de implantaciones y embarazos viables, y un mayor riesgo de malformaciones. Este efecto se debe tener en cuenta en caso de que existan planes de embarazo o fertilización después de la suspensión del tratamiento con ciclofosfamida. Se desconoce la duración exacta del desarrollo folicular en seres humanos, pero podría durar más de 12 meses. Los varones y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo (ver sección 4.6.).

Fertilidad
Ciclofosfamida interfiere en la ovogenia y espermatogenia. Podría provocar esterilidad en ambos sexos. Es necesario informar a los varones tratados con ciclofosfamida sobre la conservación de esperma antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Alteración de la cicatrización de heridas
Ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

Precauciones
Alopecia
Se ha notificado alopecia y podría ocurrir de forma más frecuente al aumentar las dosis. La alopecia podría progresar a calvicie. Cabe esperar que el pelo vuelva a crecer después del tratamiento con el medicamento o incluso el tratamiento continuado con él, aunque su textura o color pueden ser diferentes.

Náuseas y vómitos
La administración de Ciclofosfamida puede provocar náuseas y vómitos. Se deben tener en cuenta las directrices vigentes sobre el uso de antieméticos para la prevención y la mejoría de las náuseas y los vómitos. El consumo de alcohol podría incrementar las náuseas y los vómitos inducidos por Ciclofosfamida.

Estomatitis
La administración de Ciclofosfamida puede provocar estomatitis (mucositis oral). Se deben tener en cuenta las directrices vigentes para la prevención y la mejoría de la estomatitis.

Administración paravenosa
El efecto citostático de Ciclofosfamida se produce después de su activación, que tiene lugar principalmente en el hígado. Por lo tanto, el riesgo de daño tisular por administración paravenosa accidental es bajo. En caso de administración paravenosa accidental de ciclofosfamida, es necesario detener la perfusión inmediatamente, se debe aspirar la solución de ciclofosfamida extravascular con la cánula colocada, y se deben aplicar otras medidas según proceda. A continuación la zona se debe lavar con suero fisiológico y el brazo o la pierna se deben colocar en reposo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave, una reducción de la eliminación renal podría incrementar los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto podría dar lugar a una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la posología en estos pacientes. Ver sección 4.2.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática grave se podría asociar a una reducción del efecto de ciclofosfamida. Esto podría alterar negativamente la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida y se debe tener en cuenta seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada. Ver sección 4.2. Debido al efecto porfirinógeno de ciclofosfamida, los pacientes con porfiria aguda se deben tratar con precaución.

Uso en pacientes sometidos a suprarrenalectomia
Los pacientes con insuficiencia suprarrenal podrían requerir un aumento de la dosis sustitutiva de corticoesteroides al exponerse a agresión por toxicidad debida a citostáticos, incluida la ciclofosfamida.

Uso en pacientes diabéticos
También se aconseja actuar con precaución en pacientes diabéticos, ya que ciclofosfamida podría interactuar con la insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes (ver sección 4.5).

Uso en pacientes sometidos recientemente a cirugía
En general, los medicamentos citostáticos (entre los cuales figura la ciclofosfamida) no se deben administrar a pacientes que se hayan sometido a cirugía menos de 10 días antes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Ciclofosfamida es inactiva pero se metaboliza en el hígado, principalmente a través de CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4, en dos metabolitos activos.

La administración simultánea o secuencial prevista de otras sustancias o tratamientos con ciclofosfamida que podrían incrementar la probabilidad o la gravedad de efectos tóxicos (a través de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas) requiere una evaluación individual cuidadosa de los beneficios y los riesgos previstos.

Los pacientes que reciban estas combinaciones se deberán supervisar cuidadosamente para permitir una intervención oportuna. Los pacientes tratados con ciclofosfamida y medicamentos que reducen su activación se deben supervisar en relación con una posible reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de ajuste de la dosis.

Interacciones que afectan negativamente a la farmacocinética de ciclofosfamida y sus metabolitos
- La reducción de la activación de ciclofosfamida podría alterar la eficacia del tratamiento. Las sustancias que retrasan la activación de ciclofosfamida incluyen:
- Aprepitant.
- Bupropión.
- Busulfan: se ha descrito reducción de la eliminación de ciclofosfamida y prolongación de la semivida en pacientes que recibieron ciclofosfamida a dosis altas menos de 24 horas después de busulfan a dosis altas. Se ha descrito una mayor incidencia de enfermedad hepática venooclusiva y mucositis con la administración concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
- Ciprofloxacina: al administrarlo antes del tratamiento con ciclofosfamida (para el acondicionamiento antes de trasplante de médula ósea), ciprofloxacina podría provocar regresión de la enfermedad subyacente.
- Cloranfenicol.
- Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol): se sabe que los antifúngicos azólicos inhiben las enzimas del citocromo P450. Se han descrito mayores cantidades de productos de degradación tóxicos de ciclofosfamida en combinación con itraconazol.
- Inhibidores de CYP2B6 y CYP3A4 (nevirapina, ritonavir): su administración simultánea podría reducir la eficacia de ciclofosfamida.
- Prasugrel.
- Sulfonamidas, p. ej. sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfapiridina.
- Tiotepa: se ha descrito una fuerte inhibición de la bioactivación de ciclofosfamida por tiotepa en pautas de quimioterapia a dosis altas al administrar tiotepa 1 hora antes que ciclofosfamida.
- Ondansetrón: se ha descrito una interacción farmacocinética entre ondansetrón y ciclofosfamida a dosis altas que ha provocado una reducción del AUC de ciclofosfamida.
- Pomelo (en forma de fruto o zumo), rifampicina, hierba de san Juan: la administración simultánea con inductores o inhibidores de CYP3A4 puede reducir la eficacia o incrementar la toxicidad de ciclofosfamida.

- Se podría producir un incremento de la concentración de metabolitos citotóxicos con:
- Alopurinol: se notificó un incremento de supresión de la médula ósea.
- Azatioprina: aumentó el riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática).
- Hidrato de cloral.
- Cimetidina.
- Disulfiram.
- Gliceraldehído.
- Inhibidores de proteasas: el uso concomitante de inhibidores de proteasas podría incrementar la concentración de metabolitos citotóxicos. Se observó que el uso de pautas basadas en inhibidores de proteasa se asociaba a una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorrubicina y etopósido (CDE) que el uso de una pauta basada en un ITINN. Se ha descrito una mayor incidencia de mucositis en el tratamiento combinado con ciclofosfamida (CDE) y saquinavir.
- Inductores de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas humanas (p. ej., enzimas del citocromo P450): Debe tenerse en cuenta el potencial de inducción de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas en caso de tratamiento previo o concomitante con sustancias que inducen un aumento de la actividad de estas enzimas como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de san Juan, benzodiazepinas y corticoesteroides.
- Dabrafenib.

Interacciones farmacodinámicas e interacciones de mecanismo desconocido que afectan al uso de Ciclofosfamida
El uso combinado o secuencial de ciclofosfamida y otros medicamentos con toxicidades similares puede provocar efectos tóxicos combinados (aumentados):
- Se podría producir un aumento de hematotoxicidad y/o inmunosupresión debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo
- Inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden provocar leucopenia.
- Natalizumab.
- Paclitaxel: Se ha descrito un aumento de la hematotoxicidad al administrar ciclofosfamida después de la perfusión de paclitaxel.
- Diuréticos tiazídicos (p. ej. hidroclorotiazida): Se describió un incremento de supresión de la médula ósea.
- Zidovudina.
- Clozapina.

- Se podría producir un aumento de la cardiotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo
- Antraciclinas.
- Mitomicina.
- Citarabina.
- Pentostatina.
- Radioterapia de la región cardiaca o irradiación de todo el cuerpo en combinación con dosis altas de ciclofosfamida.
- Trastuzumab.
- Se podría producir un aumento de la toxicidad pulmonar debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo
- Amiodarona.
- G-CSF, GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos): los casos descritos sugieren un mayor riesgo de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica que incluye ciclofosfamida y G-CSF o GM-CSF.

- Se podría producir un aumento de la nefrotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo
- Anfotericina B.
- Indometacina: se ha descrito intoxicación aguda por agua con el uso concomitante con indometacina.

Otras interacciones
Alcohol
En algunos pacientes, el alcohol podría incrementar las náuseas y los vómitos inducidos por ciclofosfamida.

Etanercept
En pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar, incluida ciclofosfamida, se asoció a una mayor incidencia de neoplasias malignas sólidas no cutáneas.

Metronidazol
Se ha descrito encefalopatía aguda en un paciente tratado con ciclofosfamida y metronidazol. No está clara la relación causal.
En un estudio en animales, la combinación de ciclofosfamida y metronidazol se asoció a un aumento de la toxicidad de ciclofosfamida.

Tamoxifeno
El uso concomitante de tamoxifeno y quimioterapia podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Interacciones que afectan a la farmacocinética y/o las acciones de otros medicamentos
Bupropión
El metabolismo de ciclofosfamida por CYP2B6 podría inhibir el metabolismo de bupropión.

Cumarinas Se han descrito efectos potenciados y reducidos de warfarina en pacientes tratados con esta y ciclofosfamida.

Ciclosporina
Se han observado menores concentraciones séricas de ciclosporina en pacientes tratados con una combinación de ciclofosfamida y ciclosporina que en pacientes tratados solamente con ciclosporina. Esta interacción podría provocar una mayor incidencia de enfermedad injerto-contra-huésped (ECH).

Relajantes musculares despolarizantes
El tratamiento con ciclofosfamida provoca una inhibición acusada y persistente de la actividad de colinesterasa. Se podría producir apnea prolongada con el uso simultáneo de relajantes musculares despolarizantes (p. ej. succinilcolina, suxametonio) como resultado del nivel reducido de pseudocolinesterasa. Si se ha tratado al paciente con ciclofosfamida en los 10 días anteriores a la anestesia general, es necesario informar al anestesista.

Digoxina, acetildigoxina beta
Se ha descrito una alteración de la absorción de los comprimidos de digoxina y acetildigoxina beta durante tratamiento citotóxico concomitante.

Vacunas
Cabe esperar que los efectos inmunosupresores de ciclofosfamida reduzcan la respuesta a la vacunación. El uso de vacunas atenuadas podría provocar infección inducida por la vacunación.

Verapamilo
Se ha notificado alteración de la absorción intestinal con la administración oral de verapamilo.

Derivados de sulfonilureas
Es posible que se reduzca la glucemia si se usan ciclofosfamida y derivados de sulfonilureas de forma simultánea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Las chicas tratadas con Ciclofosfamida durante la prepubescencia suelen desarrollar características sexuales secundarias con normalidad y tienen menstruaciones regulares.

Las mujeres jóvenes tratadas con Ciclofosfamida durante la prepubescencia han podido concebir hijos con posterioridad.

Las mujeres jóvenes tratadas con Ciclofosfamida que han conservado la función ovárica después de finalizar el tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar menopausia prematura (cese de la menstruación antes de los 40 años).

Embarazo
Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Ciclofosfamida en mujeres embarazadas. Existen informes de múltiples aberraciones congénitas graves después del uso durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales han mostrado teratogenia y otra toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Teniendo en cuenta los datos de casos descritos en seres humanos, estudios en animales y el mecanismo de acción de ciclofosfamida, no se recomienda su uso durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre.

En cada caso, se debe valorar el posible beneficio del tratamiento respecto al posible riesgo para el feto.

Lactancia
Ciclofosfamida se excreta en la leche materna y puede provocar neutropenia, trombocitopenia, reducción de hemoglobina y diarrea en niños. El uso de ciclofosfamida está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad
Ciclofosfamida interfiere en la ovogenia y espermatogenia. Podría provocar esterilidad en ambos sexos. En mujeres ciclofosfamida podría provocar amenorrea transitoria o permanente, y en hombres jóvenes tratados con ciclofosfamida durante la prepubescencia, oligozoospermia o azoospermia. Los varones tratados con ciclofosfamida podrían desarrollar oligozoospermia o azoospermia. Antes del tratamiento de varones con ciclofosfamida, se les debe informar de la posibilidad de almacenar y conservar el esperma viable recogido antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Los pacientes tratados con Ciclofosfamida podrían experimentar efectos adversos (incluyendo náuseas, vómitos, mareo, visión borrosa, trastorno de la visión) que podrían afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La decisión de conducir o utilizar máquinas se debe tomar de forma individual.

4.8 Reacciones adversas
La frecuencia de las reacciones adversas descritas en la tabla siguiente procede de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización y se define empleando la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000), muy raras (>1/10.000), frecuencia no conocida.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones [1]	Frecuentes
	Neumonía [2]	Poco frecuentes
	Septicemia [3]	Poco frecuentes
Neoplasias, benignas y malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia aguda [3]	Raras
	Síndrome mielodisplásico	Raras
	Neoplasias malignas secundarias Cáncer de vejiga	Raras
	Cáncer de uréter	Raras
	Síndrome de lisis tumoral	Muy raras
	Linfoma no hodgkiniano	Frecuencia no conocida
	Sarcoma	Frecuencia no conocida
	Carcinoma de células renales	Frecuencia no conocida
	Cáncer de pelvis renal	Frecuencia no conocida
	Cáncer tiroideo	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión [4]	Muy frecuentes
	Leucopenia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Neutropenia febril	Frecuentes
	Trombocitopenia	Poco frecuentes
	Anemia	Poco frecuentes
	Coagulación intravascular diseminada	Muy raras
	Síndrome urémico hemolítico	Muy raras
	Agranulocitosis	Frecuencia no conocida
	Linfopenia	Frecuencia no conocida
	Reducción de hemoglobina	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión	Muy frecuentes
	Reacción anafiláctica/anafilactoide	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Poco frecuentes
		Muy raras
Trastornos endocrinos	SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética)	Raras
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Poco frecuentes
	Deshidratación	Raras
	Hiponatremia	Muy raras
	Hiperglucemia	Frecuencia no conocida
	Hipoglucemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	Muy raras
Trastornos cardiacos	Miocardiopatía	Poco frecuentes
	Miocarditis Insuficiencia cardiaca [8]	Poco frecuentes
	Taquicardia	Poco frecuentes
	Arritmia ventricular	Poco frecuentes
	Arritmia supraventricular	Raras
	Fibrilación ventricular	Raras
	Angina	Muy raras
	Infarto de miocardio	Muy raras
	Pericarditis	Muy raras
	Fibrilación auricular	Muy raras
	Taquicardia ventricular	Muy raras
	Choque cardiógeno	Frecuencia no conocida
	Derrame pericárdico	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Palpitaciones	Frecuencia no conocida
	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Rubefacción	
	Hemorragias	Raras
	Tromboembolia	Muy raras
	Hipertensión	Muy raras
	Hipotensión	Muy raras
	Embolia pulmonar	Frecuencia no conocida
	Trombosis venosa	Frecuencia no conocida
	Vasculitis	Frecuencia no conocida
	Isquemia periférica	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 8,9	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)	Muy raras
	Fibrosis intersticial pulmonar crónica Edema pulmonar	Muy raras
		Muy raras
	Broncoespasmo	Muy raras
	Disnea	Muy raras
	Hipoxia	Muy raras
	Tos	Muy raras
	Congestión nasal	Frecuencia no conocida
	Dolor orofaríngeo	Frecuencia no conocida
	Rinorrea	Frecuencia no conocida
	Estornudos	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva	Frecuencia no conocida
	Bronquiolitis obliterante	Frecuencia no conocida
	Alveolitis alérgica	Frecuencia no conocida
	Neumonitis	Frecuencia no conocida
	Derrame pleural	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Inflamación mucosa	Frecuentes
	Enterocolitis hemorrágica	Muy raras
	Pancreatitis aguda	Muy raras
	Ascitis	Muy raras
	Estomatitis	Muy raras
	Diarrea	Muy raras
	Vómitos	Muy raras
	Estreñimiento	Muy raras
	Náuseas	Muy raras
	Dolor abdominal	Frecuencia no conocida
	Inflamación de la glándula parótida	Frecuencia no conocida
	Hemorragia gastrointestinal	Frecuencia no conocida
	Inflamación de ciego	Frecuencia no conocida
	Colitis	Frecuencia no conocida
	Enteritis	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal	Frecuentes
	Hepatitis	Raras
	Enfermedad hepática veno-oclusiva	Muy raras
	Hepatomegalia	Muy raras
	Ictericia	Muy raras
	Hepatitis colestásica	Frecuencia no conocida
	Hepatotoxicidad [10]	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia [11]	Muy frecuentes
	Exantema	Raras
	Dermatitis	Raras
	Decoloración ungueal	Raras
	Decoloración de la piel [12]	Raras
	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica	Muy raras
	Eritema por radiación	Muy raras
	Prurito (incluyendo picor debido a inflamación)	Muy raras
	Eritema multiforme	Frecuencia no conocida
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie)	Frecuencia no conocida
	Urticaria	Frecuencia no conocida
	Eritema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rabdomiólisis	Muy raras
	Calambres	Muy raras
	Esclerodermia	Frecuencia no conocida
	Espasmos musculares	Frecuencia no conocida
	Mialgia	Frecuencia no conocida
	Artralgia	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Cistitis	Muy frecuentes
	Microhematuria	Muy frecuentes
	Cistitis hemorrágica	Frecuentes
	Macrohematuria	Frecuentes
	Hemorragia suburetral	Muy raras
	Edema de la pared vesical	Muy raras
	Fibrosis y esclerosis vesical Insuficiencia renal	Muy raras
	Creatinina elevada en sangre Necrosis tubular renal	Muy raras
	Trastorno tubular renal	Frecuencia no conocida
	Nefropatía tóxica	Frecuencia no conocida
	Ureteritis hemorrágica	Frecuencia no conocida
	Contractura vesical	Frecuencia no conocida
	Diabetes insípida nefrógena	Frecuencia no conocida
	Células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas	Frecuencia no conocida
	Nitrógeno ureico elevado en sangre	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades	Parto prematuro	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno de la espermatogenia	Frecuentes
	Trastorno de la ovulación (raramente irreversible)	Poco frecuentes
	Amenorrea [13]	Raras
	Azoospermia/aspermia [13]	Raras
	Oligozoospermia [13]	Raras
	Esterilidad	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia ovárica	Frecuencia no conocida
	Oligomenorrea	Frecuencia no conocida
	Atrofia testicular	Frecuencia no conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muerte intrauterina	Frecuencia no conocida
	Malformación fetal	Frecuencia no conocida
	Retraso del crecimiento fetal	Frecuencia no conocida
	Daño fetal	Frecuencia no conocida
	Efecto cardiógeno sobre la progenie	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Muy frecuentes
	Escalofríos	Frecuentes
	Astenia Malestar	Frecuentes
	Dolor torácico	Frecuentes
	Dolor de cabeza	Raras
	Fallo multiorgánico	Muy raras
	Reacción en el punto de inyección y perfusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, tumefacción, eritema)	Muy raras

1Riesgo incrementado de neumonías y aumento de su gravedad (incluyendo desenlaces mortales), otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas y parasitarias; reactivación de infecciones latentes, incluyendo hepatitis vírica, tuberculosis, virus JC con leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo desenlaces mortales), Pneumocystisjiroveci, herpes zóster, Strongyloides, septicemia y choque séptico (incluyendo desenlaces mortales).
2 Incluyendo desenlaces mortales
3 Incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda
4 Se manifiesta como insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, granulocitopenia, trombocitopenia (complicada por hemorragia), leucopenia, anemia
5 Se manifiesta como mielopatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia, disestesia, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia, hipogeusia, parosmia.
6 Se manifiesta como dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones y anomalías de la visión que van de visión borrosa a pérdida de visión
7 Se observa en conexión con una reacción alérgica
8 Incluyendo desenlaces mortales
9 Aunque la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a ciclofosfamida es baja, el pronóstico de los pacientes afectados es malo.
10 Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, ascitis, hepatomegalia, ictericia, elevación de bilirrubina en sangre, elevación de enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)
11 Podría progresar a calvicie
12 De las palmas y los talones
13 Persistente

Observación
Ciertas complicaciones como tromboembolias, coagulación intravascular diseminada y síndrome urémico hemolítico podrían ocurrir como resultado de los trastornos subyacentes, pero la frecuencia de estas complicaciones podría aumentar debido a quimioterapia con Ciclofosfamida.

Notificación de sospechas de reaciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la Página Web de ANMAT o farmacovigilancia@kemexlab.com

4.9 Sobredosis
Las consecuencias graves de una sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidades dependientes de la dosis como mielosupresión, toxicidad urinaria, cardiotoxicidad (incluyendo fallo cardiaco), enfermedad hepática veno-oclusiva y estomatitis. Ver sección 4.4.
Los pacientes que hayan recibido una sobredosis se deberán supervisar cuidadosamente para detectar el desarrollo de toxicidades, y hematotoxicidad en particular.

No existe un antídoto específico para una sobredosis de Ciclofosfamida. Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables. Por lo tanto, está indicada hemodiálisis rápida al tratar cualquier sobredosis o intoxicación accidental o con intención de suicidio. La sobredosis se debe tratar con medidas de apoyo, incluyendo tratamiento avanzado apropiado para cualquier infección concurrente, mielosupresión u otra toxicidad, en caso de que se produzca. La profilaxis de la cistitis con Mesna puede contribuir a evitar o reducir los efectos de toxicidad urinaria en caso de sobredosis con ciclofosfamida.

ANTE LA EVENTUALIDAD, DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas: Tel: (011) 4654-6648/4658-7777/ 0800-3330160

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Análogos de la mostaza nitrogenada.
Código ATC: L01AA01.

Se ha demostrado que ciclofosfamida ejerce un efecto citostático en muchos tipos de tumores.

Probablemente, ciclofosfamida se acopla a la fase S o G2 del ciclo celular.

Está por demostrar si el efecto citostático depende completamente de la alquilación del ADN o bien si otros mecanismos, como la inhibición de los procesos de transformación de la cromatina o la inhibición de las polimerasas del ADN, juegan un papel. El metabolito acroleína no tiene actividad antineoplásica, pero es responsable del efecto adverso de toxicidad urinaria.

El efecto inmunosupresor de ciclofosfamida se basa en el hecho de que esta ejerce un efecto inhibidor sobre los linfocitos B, los linfocitos T CD4+ y, en menor medida, sobre los linfocitos T CD8+. Además, se supone que la ciclofosfamida ejerce un efecto inhibidor sobre el supresor que regula los anticuerpos de la clase IgG2.

No se puede descartar una resistencia cruzada, especialmente con agentes citotóxicos relacionados estructuralmente, como ifosfamida, así como otros agentes alquilantes.

5.2 Propiedades farmacocinéticas
Ciclofosfamida se administra como un profármaco inactivo que se activa en el hígado.

Absorción
La ciclofosfamida se absorbe de forma rápida y casi completa desde sitios parenterales.

Distribución
Menos del 20 % de ciclofosfamida se une a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas de los metabolitos de ciclofosfamida es mayor pero inferior al 70 %. Se desconoce en qué grado se unen los metabolitos activos a proteínas.

Ciclofosfamida está presente en el líquido cefalorraquídeo y la leche materna. Ciclofosfamida y sus metabolitos pueden atravesar la placenta.

Metabolismo
Ciclofosfamida se activa en el hígado a los metabolitos activos 4-hidroxi-ciclofosfamida y aldofosfamida (la forma tautomérica de 4-hidroxi-ciclofosfamida) a través de la fase I del metabolismo por las enzimas del citocromo P450 (CYP). Distintas isoenzimas CYP contribuyen a la bioactivación de ciclofosfamida, incluyendo CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4, 2B6, donde exhibe la mayor actividad de 4-hidroxilasa. La desintoxicación se realiza principalmente a través de glutatión S-transferasas (GSTA1, GSTP1) y alcohol deshidrogenasa (ALDH1, ALDH3). De dos a cuatro horas después de la administración de ciclofosfamida, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son máximas, después de lo cual ocurre una rápida reducción de las concentraciones plasmáticas.

Eliminación
La semivida plasmática de ciclofosfamida es de unas 4 a 8 horas en adultos y niños. Se desconocen las semividas plasmáticos de los metabolitos activos.

Tras la administración intravenosa a dosis altas dentro del contexto de los trasplantes de médula ósea alogénicas, la concentración plasmática de ciclofosfamida pura sigue una cinética de primer orden lineal. En comparación con el tratamiento con ciclofosfamida convencional, se produce un aumento de los metabolitos inactivos, que indica saturación de los sistemas enzimáticos activadores, pero no de las etapas del metabolismo que dan lugar a metabolitos inactivos. Durante el tratamiento con ciclofosfamida a dosis altas durante varios días, se produce una reducción en las áreas bajo la curva de concentración plasmática tiempo del compuesto original, probablemente debido a autoinducción de actividad del metabolismo microsómico.

Ciclofosfamida y sus metabolitos se eliminan principalmente por los riñones.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad
Toxicidad aguda
Toxicidad aguda de ciclofosfamida es relativamente baja. Esto se demostró en estudios en ratones, cobayas, conejos y perros.

Toxicidad crónica
La administración crónica de dosis tóxicas provocó lesiones hepáticas que se manifestaron como esteatosis seguida de necrosis. La mucosa intestinal no resultó afectada. El umbral de efectos hepatotóxicos fue de 100 mg/kg en conejos y 10 mg/kg en perros.

Mutagenia y carcinogenia
Los efectos mutágenos de ciclofosfamida se han demostrado en varios ensayos in vitro e in vivo. También se han observado aberraciones cromosómicas después de la administración de ciclofosfamida en seres humanos. Los efectos carcinógenos de ciclofosfamida se han demostrado en estudios en ratas y ratones.

Teratogenia
Se han demostrado efectos teratógenos de ciclofosfamida en varios animales (ratones, ratas, conejos, macacos de la India y perros). Ciclofosfamida puede provocar malformaciones esqueléticas, tisulares y de otros tipos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS
6.1 Lista de excipientes

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 200 mg
Manitol

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 1000 mg
Manitol

6.2 Incompatibilidades
No procede.

6.3 Periodo de validez
2 años
Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso, de 24 horas a 2ºC – 8ºC para la solución reconstituida.
Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser usada inmediatamente, a menos, que la reconstitución se realice en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2 °C- 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación
Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase
Ciclofosfamida Kemex, polvo liofilizado para inyectable, está disponible en los siguientes formatos

Ciclofosfamida Kemex 200 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 5, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

Ciclofosfamida Kemex 1000 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones
Para la reconstitución se deben añadir 5 ml de disolvente por cada 100 mg de ciclofosfamida.

La elección del diluyente para la reconstitución de Ciclofosfamida Kemex que contiene ciclofosfamida depende de la vía de administración que a usar. Ver forma de administración.

Perfusión
Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, Ciclofosfamida Kemex (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %.

Vía intravenosa
La administración intravenosa se debe realizar preferiblemente en forma de perfusión.

Perfusión
Ciclofosfamida Kemex reconstituido se debe diluir también en dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % antes de la perfusión.

Inyección directa
Tenga en cuenta que solo Ciclofosfamida Kemex reconstituido en solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % es adecuado para inyección en bolo.

Ciclofosfamida Kemex (que contiene ciclofosfamida) reconstituido en agua es hipotónico y no se debe inyectar directamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15 °C HASTA 25 °C
PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica"

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº 55.159

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO
11/2016

farmacovigilancia@kemexlab.com

kemex laboratorio

04459.01