

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Genoxal 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión.

Genoxal 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Genoxal 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:

Cada vial contiene 213,8 mg de ciclofosfamida monohidrato, equivalentes a 200 mg de ciclofosfamida.

Genoxal 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:

Cada vial contiene 1069 mg de ciclofosfamida monohidrato, equivalentes a 1.000 mg de ciclofosfamida.

La concentración después de la reconstitución es: 20 mg de ciclofosfamida/ml de solución (para los volúmenes de reconstitución, ver sección 6.6.)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo blanco cristalino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Genoxal está indicado dentro de un régimen de quimioterapia combinada o como monoterapia en:

- Linfoma de Hodgkin, Linfomas no Hodgkin y Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) y Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda
- Sarcoma de Ewing
- Neuroblastoma avanzado o metastásico.
- Carcinoma de mama y ovárico metastásico.
- Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.
- Carcinoma microcítico de pulmón.
- Como inmunosupresor en trasplantes de órganos y de médula ósea.
- En enfermedades autoinmunes como: granulomatosis de Wegener y formas progresivas graves del LES (nefritis lúpica).

#### 4.2. Posología y forma de administración

Genoxal debe ser administrado exclusivamente por médicos que tengan experiencia en quimioterapia antineoplásica.

Genoxal debe ser administrado solamente donde haya instalaciones para el seguimiento periódico de los parámetros clínicos, bioquímicos y hematológicos antes, durante y después de la administración y bajo la dirección de un servicio especialista en oncología.

#### Posología

Las dosis y la duración del tratamiento y/o de los intervalos de tratamiento dependen de la indicación terapéutica, del esquema de una terapia de combinación, del estado general de salud del paciente y de la función del órgano, y los resultados de control de laboratorio (en particular, el seguimiento de hemátíes).

Las recomendaciones posológicas se refieren principalmente al tratamiento con ciclofosfamida en monoterapia. En combinación con otros citostáticos de toxicidad similar, puede requerirse una reducción de la dosis o una ampliación de los intervalos sin tratamiento

Con el fin de reducir el riesgo de complicaciones mielosupresoras y/o facilitar la administración de la dosis prevista puede considerarse el uso de agentes estimulantes de la hematopoyesis (factores estimulantes de colonias y agentes estimuladores de eritropoyesis).

Durante, o inmediatamente después de la toma se deben ingerir o perfundir una cantidad adecuada de líquidos, para forzar la diuresis con el fin de reducir el riesgo de toxicidad urotelial. Por ello la ciclofosfamida debe ser administrada por la mañana. Ver sección 4.4.

La activación de ciclofosfamida requiere metabolismo hepático, por lo tanto, se prefieren la administración oral e intravenosa.

La posología debe adaptarse individualmente a cada paciente. Dosis recomendadas, salvo prescripción médica diferente:

- para tratamiento continuo en adultos y niños, 3 a 6 mg/kg de peso corporal al día (equivalente a 120 a 240 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal).
- para tratamiento intermitente en adultos y niños, 10 a 15 mg/kg de peso corporal (equivalente a 400 a 600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) a intervalos de 2 a 5 días.
- para tratamiento intermitente con dosis altas en adultos y niños, 20 a 40 mg/kg de peso corporal (equivalente a 800 a 1600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal) a intervalos de 21 a 28 días. Se pueden emplear dosis mayores en el contexto del trasplante de progenitores hematopoyéticos: 60mg/kg/día durante 2 días. En estos casos es obligado el rescate con MESNA y la hidratación adecuada para evitar la cistitis hemorrágica.
- La dosis son variables en quimioterapia combinada con otros agentes citostáticos. Por ejemplo en los Linfomas no Hodgkin la dosis usual de la Ciclofosfamida es de 750mg/m<sup>2</sup> i.v. en el día 1, cada 21 días como parte del esquema CHOP o CHOP-R. En el cancer de mama la dosis es de 600mg/ m<sup>2</sup> i.v. como parte del esquema CMF.

## Forma de administración

Vía intravenosa

La ciclofosfamida es inerte hasta que se activa por las enzimas hepáticas. Sin embargo, como con todos los citotóxicos, la reconstitución debería ser realizada por personal entrenado y en un área destinada a tal efecto.

*Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:*

Durante la preparación se deben usar guantes de protección. Se debe tener cuidado para evitar salpicaduras en los ojos. El medicamento no debe ser manejado por mujeres que están embarazadas o en periodo de lactancia.

Los medicamentos para administración intravenosa deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

La administración intravenosa debe llevarse a cabo preferiblemente como una perfusión.

Para reducir la probabilidad de reacciones adversas que parecen ser dependientes de la velocidad de administración (por ejemplo, hinchazón facial, dolor de cabeza, congestión nasal, quemazón del cuero cabelludo), Genoxal debe ser inyectado o perfundido muy lentamente.

La duración de la perfusión también debe ser la apropiada para el tipo de solución y volumen en el que se disolverá el medicamento (normalmente de 30 minutos a 2 horas)

#### Inyección directa

Si se inyecta directamente, Genoxal para administración intravenosa debe ser reconstituido con una solución salina fisiológica (cloruro sódico al 0,9%) mediante la introducción de la solución salina en el vial y agitando enérgicamente hasta que el polvo se disuelva por completo. El resultado de la reconstitución es una solución transparente con un pH de entre 4 y 6.

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

#### Perfusión

Para la perfusión, Genoxal debe ser reconstituido con agua para preparaciones inyectables o con una solución salina fisiológica (cloruro sódico al 0,9%) y perfundirse en las soluciones intravenosas recomendadas. Genoxal reconstituido en agua para preparaciones inyectables, es hipotónico y no debe ser inyectado directamente.

La ciclofosfamida es compatible con las siguientes soluciones para perfusión: solución de cloruro de sodio, solución de glucosa, solución glucosalina, solución de cloruro de sodio y cloruro de potasio, solución de glucosa y cloruro de potasio o solución de Ringer.

Antes de la administración intravenosa, la sustancia debe estar completamente disuelta.

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

#### Duración del tratamiento

Los ciclos de tratamiento del régimen intermitente pueden repetirse cada 3-4 semanas. La duración del tratamiento y de los intervalos depende de la indicación terapéutica, del protocolo del tratamiento combinado, del estado de salud general del paciente, de los resultados de los análisis de laboratorio y de la recuperación de los valores del hemograma.

#### Recomendaciones posológicas especiales:

##### *Reducción de la dosis en pacientes con mielodepresión*

| Recuento de leucocitos [ $\mu$ l] | Recuento de plaquetas [ $\mu$ l] | Dosis de ciclofosfamida                                |
|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| > 4.000                           | > 100.000                        | 100% de la dosis prevista                              |
| 4.000 - 2.500                     | 100.000 - 50.000                 | 50% de la dosis prevista                               |
| < 2.500                           | < 50.000                         | Posponer hasta la normalización o decisión individual. |

Si el tratamiento se combina con otros mielodepresores puede ser necesario reducir la dosis. En particular, se recomienda una dosis de citostáticos reducida al mínimo. Para los medicamentos citotóxicos

administrados de forma concomitante, consúltese la tabla pertinente de ajuste de la dosis según los resultados del hemograma al inicio del ciclo.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El uso en pacientes que ya sufren deterioro hepático antes del inicio del tratamiento debe evaluarse en cada caso por separado. La insuficiencia hepática grave requiere una reducción de la dosis. Se recomienda reducir la dosis en un 25% cuando la bilirrubina sérica sea de 3,1 a 5 mg/100 ml (Ver sección 4.4.).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se recomienda reducir la dosis en un 50% cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 ml/minuto (Ver sección 4.4.).

#### *Población pediátrica*

Basándose en los regímenes de tratamiento establecidos, en niños y adolescentes deben usarse dosis similares a las recomendadas para adultos.

#### *Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados*

En general, la dosis en los pacientes de edad avanzada y en pacientes debilitados se seleccionará con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o tratamientos con otros medicamentos (Ver sección 4.4.).

### **4.3. Contraindicaciones**

Genoxal no debe utilizarse en pacientes con las contraindicaciones conocidas siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de sus metabolitos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con infecciones activas.
- Pacientes con disfunción grave de la médula ósea (en particular, pacientes pretratados con medicamentos citotóxicos o radioterapia) (Ver las secciones 4.2 y 4.4).
- Pacientes con inflamación de la vejiga (cistitis) y obstrucciones urinarias.
- Toxicidad urotelial aguda por la quimioterapia citotóxica o radioterapia.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

Genoxal no debe ser utilizado en el tratamiento de las enfermedades no malignas, con excepción de la inmunosupresión en situaciones que amenazan la vida.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Los factores de riesgo de toxicidad de Genoxal y las secuelas descritas aquí y en otras secciones, pueden constituir contraindicaciones para el paciente. En tales situaciones, es necesaria una evaluación individual de los riesgos y beneficios esperados.

#### **Advertencias**

##### *Mielosupresión, inmunodepresión, infecciones*

El tratamiento con ciclofosfamida puede causar mielosupresión y la supresión significativa de la respuesta inmune.

La mielosupresión inducida por la ciclofosfamida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociado con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos), y anemia.

La inmunosupresión grave ha provocado infecciones graves, en ocasiones mortales. También se han notificado casos de sepsis y shock séptico. Las infecciones notificadas con ciclofosfamida incluyen neumonías, así como otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias.

Se pueden reactivar infecciones latentes. Se ha notificado la reactivación de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias.

Las infecciones deben tratarse adecuadamente.

En algunos casos de neutropenia puede estar indicada una profilaxis antimicrobiana, a juicio del médico.

En caso de neutropenia febril se deben administrar antibióticos y / o antimicóticos.

Genoxal se debe utilizar con precaución, en todo caso, en los pacientes con deterioro grave de la función de la médula ósea y con inmunodepresión grave.

A menos que sea esencial, no se administrará ciclofosfamida a pacientes con recuentos leucocitarios inferiores a 2.500/ $\mu$ l y/o recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/ $\mu$ l

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

En principio, la caída en el recuento de células de sangre periférica y de trombocitos y el tiempo necesario para recuperarlo, puede aumentar con dosis crecientes de ciclofosfamida

El nadir de la reducción en el recuento de leucocitos y trombocitos tiende a ser alcanzado aproximadamente durante la primera y segunda semanas después de la administración. La médula ósea se recupera de forma relativamente rápida, y los niveles de los recuentos de células de sangre periférica se normalizan, por regla general, después de aproximadamente 20 días.

Cabe esperar una mielosupresión bastante grave en pacientes tratados previamente o que reciben concomitantemente quimioterapia y/o radioterapia.

Está indicado en todos los pacientes un control hematológico estricto con hemogramas periódicos durante el periodo de tratamiento.

- Antes de cada administración deben efectuarse recuentos leucocitarios y periódicamente durante el tratamiento, a intervalos de 5-7 días al principio del tratamiento y cada 2 días si el recuento desciende por debajo de 3000/ $\text{mm}^3$ .
- Antes de cada administración deben obtenerse recuentos de plaquetas y de hemoglobina y, a intervalos apropiados tras la administración.

#### Toxicidad en el tracto urinario y toxicidad renal

Con el tratamiento con ciclofosfamida se han notificado cistitis hemorrágica, pielitis, ureteritis y hematuria. Se pueden desarrollar tumores secundarios de vejiga con ulceración o necrosis, y fibrosis y contracturas

La urotoxicidad puede requerir la interrupción del tratamiento.

La cistectomía puede ser necesaria debido a la fibrosis, al sangrado o a la malignidad secundaria.

Se han notificado casos de urotoxicidad con resultados mortales.

La urotoxicidad puede ocurrir con el uso a corto plazo y a largo plazo de la ciclofosfamida. Se ha informado de cistitis hemorrágica después de dosis únicas de ciclofosfamida.

La radiación previa o concomitante de la vejiga o el tratamiento con busulfano puede aumentar el riesgo de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida.

La cistitis es, en general, inicialmente no bacteriana, pero puede ser seguida por una colonización bacteriana secundaria.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción del tracto urinario. Ver Sección 4.3.

El sedimento urinario debe controlarse regularmente, buscando la presencia de eritrocitos y otros signos de uro/nefrotoxicidad.

La ciclofosfamida se debe utilizar con precaución, en todo caso, en pacientes con infecciones activas del tracto urinario.

Un tratamiento adecuado con mesna (DCI) o hidratación intensa puede reducir notablemente la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical. Es importante asegurarse de que el paciente evacúa su vejiga a intervalos regulares.

Aunque la hematuria suele desaparecer en unos pocos días después de suspender el tratamiento, podría persistir.

Normalmente, es necesario interrumpir el tratamiento ciclofosfamida en casos de cistitis hemorrágica severa.

La ciclofosfamida también se ha asociado con nefrotoxicidad, incluyendo necrosis tubular renal.

Se ha notificado hiponatremia asociada con un aumento del agua corporal total, intoxicación acuosa, y el desarrollo de un síndrome que se asemeja al SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) con la administración de ciclofosfamida. Se han notificado casos mortales.

La miocarditis y miopericarditis, que puede ir acompañada de derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, se han comunicado con la terapia de ciclofosfamida y han dado lugar a una insuficiencia cardíaca congestiva grave, a veces mortal.

#### Cardiotoxicidad, tratamiento de pacientes con trastornos cardíacos

Con la terapia de ciclofosfamida se han notificado casos de miocarditis y miopericarditis, que pueden ir acompañadas de derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, y han dado lugar a una insuficiencia cardíaca congestiva grave, a veces mortal

El examen histopatológico ha mostrado principalmente miocarditis hemorrágica. El hemopericardio ha tenido lugar de forma secundaria a la miocarditis hemorrágica y a la necrosis miocárdica.

Se ha notificado toxicidad cardíaca aguda con una sola dosis de menos de 20 mg/kg de ciclofosfamida.

Tras la exposición a regímenes de tratamiento que incluían ciclofosfamida, se han notificado arritmias supraventriculares (incluyendo la fibrilación auricular y el aleteo), así como arritmias ventriculares (incluyendo prolongación QT severa asociada a taquiarritmias ventriculares) en pacientes con y sin otros signos de cardiotoxicidad.

El riesgo de cardiotoxicidad por ciclofosfamida puede incrementarse por ejemplo, después de altas dosis de Genoxal, en pacientes de edad avanzada, y en pacientes con tratamiento de la región cardíaca previo con radiación y/o el tratamiento previo o concomitante con otros agentes cardiotóxicos. Ver Sección 4.5.

En pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente, es necesaria una especial precaución.

#### Toxicidad pulmonar

Se han notificado casos de neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar con el tratamiento con ciclofosfamida. También se han notificado enfermedad veno-oclusiva pulmonar y otras formas de toxicidad pulmonar.

Se ha notificado toxicidad pulmonar que puede llevar a insuficiencia respiratoria.

Si bien la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a la ciclofosfamida es baja, el pronóstico para los pacientes afectados es malo.

La aparición tardía de neumonitis (mayor de 6 meses después del inicio del tratamiento) parece estar asociada con una mortalidad particularmente elevada. La neumonitis se puede desarrollar incluso años después del tratamiento con ciclofosfamida.

Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda después de una sola dosis de ciclofosfamida.

### Neoplasias malignas secundarias

Como con todos los tratamientos citotóxicos, el tratamiento con Genoxal implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas tardías

El riesgo de cáncer del tracto urinario, así como el riesgo de alteraciones mielodisplásicas, algunas progresando a leucemia aguda, se incrementa. Otros tumores malignos notificados después del uso de Genoxal o regímenes con ciclofosfamida incluyen linfoma, cáncer de tiroides y sarcomas.

La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de que la quimioterapia haya finalizado. También se ha informado de malignidad después de la exposición en útero.

El riesgo de cáncer de vejiga se puede reducir considerablemente mediante la prevención de la cistitis hemorrágica.

### Enfermedad hepática veno-oclusiva

Se ha notificado la presencia de la enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) en pacientes tratados con ciclofosfamida.

Se ha identificado como un factor de riesgo importante para el desarrollo de EVOH (ver sección 4.5) un régimen citorreductor para la preparación para el trasplante de médula ósea, compuesto por ciclofosfamida en combinación con irradiación de todo el cuerpo, busulfano, y otros agentes. Después de la terapia citorreductora, el síndrome clínico se desarrolla típicamente entre la primera y la segunda semanas después del trasplante y se caracteriza por el aumento repentino de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis, hiperbilirrubinemia e ictericia.

Sin embargo, también se ha informado del desarrollo gradual del EVOH en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras bajas de ciclofosfamida a largo plazo.

Como una complicación de EVOH se pueden desarrollar síndrome hepatorenal y un fracaso multiorgánico. Se han notificado desenlaces mortales por EVOH asociado a la ciclofosfamida.

Los factores de riesgo que predisponen a un paciente para el desarrollo de EVOH con la terapia citorreductora en dosis alta incluyen:

- trastornos preexistentes de la función hepática,
- una radioterapia previa del abdomen, y
- un resultado de bajo rendimiento.

### Genotoxicidad



Genoxal es genotóxico y mutagénico en células somáticas y germinales masculinas y femeninas. Por lo tanto, las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento ni en los 12 meses después de su finalización; y los hombres no deben engendrar durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al mismo.

Los datos en animales indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular puede producir una disminución de la tasa de implantación y embarazos viables, así como en un aumento del riesgo de malformaciones. Este efecto se debe tener en cuenta en caso de tener prevista una fecundación o embarazo tras la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida. La duración exacta del desarrollo folicular en los seres humanos no se conoce, pero puede ser mayor de 12 meses.

Las mujeres y los hombres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo.

Ver sección 4.6

### Efectos sobre la fertilidad

La ciclofosfamida interfiere con la oogénesis y espermatogénesis. Puede causar esterilidad en ambos sexos. Los varones tratados con ciclofosfamida deben ser informados sobre la posibilidad de conservación del espermatozoide antes del tratamiento (ver sección 4.6).

El desarrollo de la esterilidad parece depender de la dosis de ciclofosfamida, duración de la terapia y del estado de la función gonadal en el momento del tratamiento.

La esterilidad inducida por ciclofosfamida puede ser irreversible en algunos pacientes.

### Pacientes femeninos

En una proporción significativa de mujeres tratadas con ciclofosfamida, se desarrolla amenorrea, transitoria o permanente, asociada con un aumento en la secreción de gonadotropinas y una disminución de estrógenos.

En mujeres mayores, en particular, la amenorrea puede ser permanente.

También se ha informado de oligomenorrea asociada con el tratamiento con ciclofosfamida.

Las chicas tratadas con ciclofosfamida durante la prepubescencia, generalmente desarrollan normalmente las características sexuales secundarias y tienen menstruaciones regulares.

Las chicas tratadas con ciclofosfamida durante la prepubescencia, conciben posteriormente.

Las chicas tratadas con ciclofosfamida que retienen su función ovárica después del tratamiento, tienen un riesgo aumentado de desarrollar menopausia prematura (interrupción de la menstruación antes de los 40 años de edad).

### Pacientes masculinos

Los hombres tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia que normalmente están asociadas con un aumento de la gonadotropina pero con secreción de testosterona normal. La potencia sexual y la libido, normalmente no se ven alteradas en estos pacientes.

Los chicos tratados con ciclofosfamida durante la prepubescencia, pueden desarrollar normalmente las características sexuales secundarias, pero pueden tener oligospermia o azoospermia.

Puede producirse un cierto grado de atrofia testicular.



La azoospermia inducida por ciclofosfamida es reversible en algunos pacientes, aunque esta reversibilidad puede no tener lugar hasta pasados varios años tras cesar la terapia.

Hombres que se han vuelto estériles por la ciclofosfamida, han podido engendrar hijos posteriormente.

#### Reacciones anafilácticas, sensibilización cruzada con otros agentes alquilantes

Se han notificado reacciones anafilácticas, incluyendo casos con desenlace mortal, asociadas al uso de ciclofosfamida.

También se han notificado posibles casos de reacción cruzada con otros agentes alquilantes.

#### Deterioro en la curación de heridas

La ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

### **Precauciones**

#### Alopecia

La alopecia es un efecto muy común de la administración de Genoxal, dependiente de la dosis. La alopecia inducida por la quimioterapia puede progresar a la calvicie.

El pelo puede volver a crecer, aunque puede ser diferente en la textura o el color.

#### Náuseas y vómitos

La administración de Genoxal puede causar náuseas y vómitos.

Deben tenerse en consideración las directrices actuales sobre el uso de antieméticos para la prevención y la mejora de las náuseas y los vómitos.

El consumo de alcohol puede aumentar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

#### Estomatitis

La administración de Genoxal puede causar estomatitis (mucositis oral).

Deben tenerse en consideración las directrices actuales sobre las medidas de prevención y mejora de la estomatitis.

#### Administración paravenosa

El efecto citotóxico de la ciclofosfamida se produce después de su activación, la cual se lleva a cabo principalmente en el hígado. Por lo tanto, el riesgo de lesión de los tejidos por una administración paravenosa accidental es bajo.

En caso de administración accidental paravenosa de ciclofosfamida, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente. La solución de ciclofosfamida extravascular debe ser aspirada con la cánula en su lugar, y se deben instituir otras medidas si fuese apropiado.

#### Uso en pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en aquellos con insuficiencia renal grave, la reducción de la excreción renal puede causar un aumento de los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y de sus metabolitos, lo que puede dar lugar a un aumento de la toxicidad por lo que debe ser tenido en consideración al establecer la dosis en estos pacientes. Ver sección 4.2.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática, sobre todo si es grave, puede estar asociada con una disminución de la activación de ciclofosfamida, lo que puede alterar la eficacia del tratamiento con Genoxal. Esto debe ser considerado al 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 adrenalectomizados*

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal pueden requerir un aumento en la dosis de sustitución con corticoides cuando se expone a la tensión debida a la toxicidad por citostáticos, incluyendo 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).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La coadministración o la administración secuencial de otras sustancias o tratamientos que podrían aumentar la probabilidad o gravedad de los efectos tóxicos (por medio de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas) requieren una evaluación individual cuidadosa de los beneficios esperados y de los riesgos. Los pacientes que reciben estas combinaciones deben ser estrechamente controlados para detectar signos de toxicidad que permitan una intervención oportuna.

Los pacientes tratados con ciclofosfamida y agentes que reducen su activación deben ser supervisados para controlar una potencial reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de ajustar la dosis.

##### Interacciones que afectan a la farmacocinética de la ciclofosfamida y sus metabolitos

- La reducción de la activación de la ciclofosfamida puede alterar la eficacia del tratamiento. Entre las sustancias que retardan activación de la ciclofosfamida se incluyen:
  - Aprepitant.
  - Bupropion.
  - Busulfano: se ha informado de que aquellos pacientes que reciben una dosis alta de ciclofosfamida menos de 24 horas después de recibir una dosis alta con busulfano pueden tener un aclaramiento menor y una prolongación de la semivida de ciclofosfamida, lo que podría provocar un incremento de la incidencia de enfermedad venooclusiva y mucositis.
  - Ciprofloxacino: Los antibióticos del grupo de las fluorquinolonas (por ejemplo el ciprofloxacino) administrados antes del tratamiento con ciclofosfamida (sobre todo en administración previa a un trasplante de médula ósea) pueden reducir la eficacia de Genoxal y por lo tanto puede provocar una recaída en la enfermedad subyacente.
  - Cloranfenicol: La administración concomitante de cloranfenicol prolonga la semivida de la ciclofosfamida y retrasa su metabolización.
  - Los antifúngicos triazólicos (fluconazol, itraconazol) inhiben el citocromo P450 y con ello la metabolización de la ciclofosfamida. Se ha notificado una mayor exposición a los metabolitos de ciclofosfamida en pacientes en tratamiento con itraconazol.
  - Prasugrel.
  - Sulfonamidas.
  - Tiotepa: se ha informado de una fuerte inhibición de la bioactivación de ciclofosfamida por tiotepa en regímenes quimioterápicos con dosis altas, cuando la tiotepa fue administrada con una hora de antelación. La secuenciación y programación de administración de estos dos agentes puede ser de una importancia crítica.
- Los siguientes medicamentos pueden producir un incremento en la concentración de metabolitos citotóxicos:

- Alopurinol.
  - Cimetidina.
  - Disulfiram.
  - Gliceraldehído.
  - Inductores de enzimas hepáticas humanas y microsomaes extrahepáticas (por ejemplo, las enzimas del citocromo P450): El potencial de aumentar la inducción de enzimas microsomaes hepáticas y extrahepáticas se deben considerar en el caso del tratamiento previo o concomitante con sustancias conocidas por inducir el incremento de la actividad de tales enzimas como, por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, y corticosteroides.
  - Inhibidores de la proteasa: El uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede aumentar la concentración de los metabolitos citotóxicos. El uso de regímenes basados en los inhibidores de la proteasa se asoció con una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en los pacientes que recibieron ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (CDE) que con el uso de un régimen basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (NNRTI).
  - Benzodiazepinas, hidrato de cloral: La ciclofosfamida tiene que metabolizarse a nivel hepático para ser activa. Por tanto, algunos inductores o inhibidores hepáticos son susceptibles de aumentar o disminuir la acción y/o toxicidad de ciclofosfamida. El tratamiento previo o concomitante con benzodiazepinas o hidrato de cloral conlleva la posibilidad de una inducción de las enzimas microsómicas del hígado.
- Ondansetron

Ha habido informes sobre interacciones farmacocinéticas entre ondansetron y ciclofosfamida a dosis altas con resultado de un descenso de las concentraciones de ciclofosfamida en el área bajo la curva.

#### Interacciones farmacodinámicas e interacciones de mecanismo desconocido que afectan al uso de ciclofosfamida

El uso combinado o secuencial de ciclofosfamida y otros agentes con toxicidad similar puede causar efectos tóxicos combinados (aumento)

- Puede producirse un aumento de la hematotoxicidad y/o de la inmunosupresión por la combinación de efectos de la ciclofosfamida y, por ejemplo:
  - Inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden causar leucopenia.
  - Natalizumab.
  - Paclitaxel: se ha notificado un incremento de la hematotoxicidad cuando la ciclofosfamida se administra tras una perfusión de paclitaxel.
  - Diuréticos tiazídicos.
  - Zidovudina.
  - Clozapina.
- Puede producirse un aumento de la cardiotoxicidad por el tratamiento concomitante de la ciclofosfamida y, por ejemplo:
  - Antraciclinas.
  - Citarabina: La administración en el mismo día de Genoxal y citarabina puede, en un breve intervalo de tiempo, incrementar la cardio-toxicidad, teniendo en cuenta la propia de cada uno por separado.
  - Pentostatina.
  - Intensificación del efecto cardiotóxico en el caso de radioterapia previa en el área cardiaca.
  - Trastuzumab.
- El efecto combinado de ciclofosfamida y los siguientes medicamentos puede dar lugar a un aumento de la toxicidad pulmonar:
  - Amiodarona.
  - G-CSF, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos): Algunos informes indican un incremento del riesgo de toxicidad pulmonar

(neumonitis, fibrosis alveolar) en pacientes tratados con factores de crecimiento, por ejemplo, la ciclofosfamida asociada a G-CSF o a GM-CSF.

- La nefrotoxicidad puede aumentarse como resultado de un efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo:
  - Anfotericina B.
  - Indometacina: La administración concomitante de indometacina debe efectuarse con precaución, puesto que se ha comunicado un caso de intoxicación hídrica.
- Incremento de otras toxicidades:
  - Azatioprina: mayor riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática).
  - Inhibidores de la proteasa: Aumento de la incidencia de mucositis.

#### Otras interacciones

- Alcohol: En animales portadores de tumores se observó una actividad antitumoral reducida durante el consumo concomitante de etanol (alcohol) de ciclofosfamida oral en dosis bajas.  
En algunos pacientes, el alcohol puede aumentar los vómitos y náuseas inducidas por ciclofosfamida.
- Etanercept: En los pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar, incluyendo ciclofosfamida, se asoció con una mayor incidencia de tumores malignos sólidos no cutáneos.
- Metronidazol: Se ha comunicado encefalopatía aguda en un paciente que recibía ciclofosfamida y metronidazol. La asociación causal no está clara.  
En un estudio en animales, la combinación de ciclofosfamida con metronidazol se asoció con un aumento de la toxicidad de la ciclofosfamida.
- Tamoxifeno: El uso concomitante de tamoxifeno y quimioterapia puede aumentar el riesgo de tromboembolismo.
- Dado que el pomelo contiene un compuesto que puede afectar a la activación de la ciclofosfamida y, por lo tanto, a su eficacia, el paciente debe abstenerse de ingerir pomelo o zumo de pomelo.

#### Interacciones que afectan a la farmacocinética y / o acción de otros medicamentos.

- Bupropion: el metabolismo de la ciclofosfamida por CYP2B6 puede inhibir el metabolismo de bupropión.
- Cumarinas: Tanto el aumento como la disminución del efecto de warfarina han sido reportados en pacientes tratados con warfarina y ciclofosfamida, por lo que puede haber una posible potenciación del efecto anticoagulante.
- Ciclosporina: Se han encontrado menores concentraciones séricas de ciclosporina en pacientes que reciben una combinación de ciclofosfamida y de ciclosporina frente a los que solo reciben ciclosporina. La interacción puede dar lugar a un incremento de la incidencia de la enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH).
- Relajantes musculares despolarizantes: El tratamiento con ciclofosfamida provoca una inhibición marcada y persistente de la actividad de la colinesterasa. Puede producirse apnea prolongada con los relajantes musculares despolarizantes concurrentes (por ejemplo, succinilcolina).  
Si un paciente ha sido tratado con ciclofosfamida en los 10 días previos a una anestesia general, el anestesiólogo debe estar alerta.
- Digoxina, beta-acetildigoxina: Se ha informado que el tratamiento citotóxico daña la absorción intestinal de la digoxina y de los comprimidos beta-acetildigoxina.

- Vacunas: Puesto que la ciclofosfamida tiene efectos inmunodepresores, es de esperar que el paciente muestre una respuesta disminuida a cualquier vacuna; la vacunación con virus vivos puede asociarse a una infección inducida por la vacuna.
- Verapamilo: Se ha comunicado que el tratamiento citotóxico daña la absorción intestinal del verapamilo administrado por vía oral.
- El efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas puede verse intensificado, así como la acción mielodepresora del alopurinol o la hidroclorotiazida cuando se administran de forma concomitante.
- Una posible interacción con azatioprina con resultado de necrosis hepática fue observada en tres pacientes tras la administración de ciclofosfamida precedida de azatioprina.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

Durante el tratamiento con ciclofosfamida y hasta 12 meses las mujeres y 6 meses los hombres después de la finalización del mismo, las mujeres deben evitar quedarse embarazadas y los varones deben evitar engendrar niños.

Se han notificado casos de malformaciones en niños nacidos de madres tratadas con ciclofosfamida durante el primer trimestre del embarazo. No obstante, también hay casos de niños sin malformaciones nacidos de mujeres expuestas durante el primer trimestre.

El tratamiento no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo. Tanto los varones como las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el periodo mencionado.

La exposición a la ciclofosfamida en el útero puede causar un aborto involuntario, retardo en el crecimiento fetal y efectos fetotóxicos que se manifiestan en el recién nacido, como leucopenia, anemia, pancitopenia, hipoplasia de médula ósea grave y gastroenteritis.

Las mujeres que reciben Genoxal deben ser informadas del riesgo de daño fetal grave durante el primer trimestre si se quedan embarazadas. Después del primer trimestre, si el tratamiento no puede retrasarse, puede iniciarse la quimioterapia con Genoxal tras informar a la paciente del riesgo leve, pero posible, de efectos teratógenos y el riesgo potencial para el feto (ver secciones 4.4 Genotoxicidad y 5.3).

##### **Lactancia**

La ciclofosfamida se excreta en la leche materna humana. Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, niveles bajos de hemoglobina, y diarrea en niños lactantes de madres tratadas con ciclofosfamida. Genoxal está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

##### **Fertilidad**

Fertilidad masculina: En los varones, el tratamiento puede incrementar el riesgo de infertilidad irreversible y, por lo tanto, deben ser informados acerca de las posibilidades de conservación de esperma antes del inicio del tratamiento.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Dada la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios cuando se administra Genoxal, tales como náuseas y vómitos, mareos, visión borrosa y trastornos visuales que pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, el médico debe decidir en cada caso si el paciente puede conducir o utilizar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en la siguiente tabla derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia post-comercialización y se definen según la siguiente escala: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ), muy raras ( $<1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Clasificación de órganos del sistema (SOC)             | Término preferido de MedDRA  | Frecuencia   |
|--|--|--|
| <b>Exploraciones complementarias</b>                   | Incremento de la lactato deshidrogenasa sérica<br>Incremento de la proteína C-reactiva<br>Cambios en el ECG<br>Disminución de la FEVI<br>Aumento de peso   | Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Muy rara   |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                            | Miocardiopatía<br>Miocarditis<br>** Insuficiencia cardiaca<br>Taquicardia<br>Arritmia ventricular<br>Arritmia<br>Arritmia supraventricular<br>Parada cardíaca<br>Fibrilación ventricular<br>Angina de pecho<br>Infarto de miocardio<br>Pericarditis<br>Fibrilación auricular<br>Taquicardia ventricular<br>Shock cardiogénico<br>Derrame pericárdico<br>Hemorragia de miocardio<br>Insuficiencia ventricular izquierda<br>Bradicardia<br>Palpitación<br>QT prolongado en el electrocardiograma<br>Disminución de la fracción de eyección | Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Rara<br>Rara<br>Rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos congénitos, familiares y genéticos</b>   | Muerte intrauterina<br>Malformación fetal<br>Retraso del crecimiento fetal y toxicidad fetal   | Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> | Mielosupresión<br>Leucopenia<br>Neutropenia<br>Fiebre neutropénica<br>Trombocitopenia<br>Anemia<br>Coagulación intravascular diseminada<br>Síndrome urémico hemolítico<br>Pancitopenia<br>Agranulocitosis,<br>Granulocitopenia<br>Linfopenia<br>Disminución de la hemoglobina  | Muy frecuente<br>Muy frecuente<br>Muy frecuente<br>Frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                 | Neuropatía periférica<br>Polineuropatía<br>Neuralgia<br>Convulsión<br>Disgeusia<br>Hipogeusia<br>Mareo<br>Encefalopatía hepática<br>Parestesia<br>Síndrome de leucoencefalopatía <i>posterior reversible</i><br>Mielopatía   | Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |



| <b>Clasificación de órganos del sistema (SOC)</b>          | <b>Término preferido de MedDRA</b>  | <b>Frecuencia</b>  |
|--|---|--|
|  | Disestesia<br>Hipoestesia<br>Convulsiones<br>Parosmia<br>Encefalopatía  | Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos oculares</b>                                 | Visión borrosa<br>Deterioro visual<br>Conjuntivitis<br>* Edema ocular<br>Aumento del lagrimeo   | Rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                 | Sordera<br>Defectos de audición<br>Tinnitus   | Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> | Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA)<br>Fibrosis pulmonar intersticial crónica<br>Edema pulmonar tóxico<br>Broncoespasmo<br>Disnea<br>Hipoxia<br>Tos<br>Desordenes pulmonares inespecíficos<br>Derrame pleural<br>Congestión nasal<br>Malestar nasal<br>Dolor orofaríngeo<br>Rinorrea<br>Estornudos<br>Enfermedad veno-oclusiva pulmonar<br>Bronquiolitis obliterante<br>Neumonía organizante<br>Alveolitis alérgica<br>Neumonitis | Muy rara<br><br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       | Náusea<br>Vómitos<br>Estomatitis<br>Diarrea<br>Estreñimiento<br>Dolor abdominal<br>Enterocolitis hemorrágica<br>Pancreatitis aguda<br>Ascitis<br>Ulceración de la mucosa<br>Inflamación de la glándula parótida<br>Hemorragia gastrointestinal<br>Colitis<br>Enteritis<br>Tiflitis<br>Malestar abdominal  | Muy frecuente<br>Muy frecuente<br>Rara<br>Rara<br>Rara<br>Rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                      | Cistitis<br>Microhematuria<br>Cistitis hemorrágica<br>Macrohematuria<br>Hemorragia suburetral<br>Edema de la pared vesical<br>Inflamación intersticial, fibrosis, y esclerosis  | Muy frecuente<br>Muy frecuente<br>Frecuente<br>Frecuente<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara   |

| Clasificación de órganos del sistema (SOC)                    | Término preferido de MedDRA  | Frecuencia   |
|---|--|--|
|   | de la vejiga<br>Deterioro renal<br>Insuficiencia renal<br>Creatinina elevada en sangre<br>Necrosis tubular renal<br>Trastorno tubular renal<br>Nefropatía tóxica<br>Ureteritis hemorrágica<br>Cistitis ulcerosa<br>Contractura vesical<br>Diabetes insípida nefrogénica<br>Células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas<br>Nitrógeno ureico en sangre elevado  | Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>          | Alopecia<br>Calvicie<br>Exantema<br>Dermatitis<br>Inflamación de la piel<br>Síndrome de Stevens-Johnson<br>Necrólisis epidérmica tóxica<br>Reacciones cutáneas graves<br>Decoloración de las palmas de las manos y pies y de las uñas,<br>Eritema en el área irradiada<br>Erupción cutánea tóxica<br>Prurito (incluyendo picazón inflamatoria)<br>Eritema multiforme<br>Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar<br>Urticaria<br>Ampolla<br>Eritema<br>Hinchazón de la cara<br>Hiperhidrosis | Muy frecuente<br>Frecuente<br>Rara<br>Rara<br>Rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> | Rabdomiólisis<br>Calambres<br>Esclerodermia<br>Espasmos musculares<br>Mialgia<br>Artralgia   | Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                                  | Trastornos de la ovulación<br>Concentración reducida de hormonas sexuales femeninas<br>Anomalías irreversibles de la ovulación<br>Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética SIADH<br>Intoxicación hídrica  | Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>           | Anorexia<br>Deshidratación<br>Hiponatremia<br>Retención hídrica<br>Glucosa en sangre aumentada<br>Glucosa en sangre disminuida   | Poco frecuente<br>Rara<br>Muy rara<br>Muy rara<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida   |
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                            | Infecciones <sup>1</sup><br>Neumonía<br>Sepsis<br>Shock séptico  | Frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Muy rara  |

| Clasificación de órganos del sistema (SOC)  | Término preferido de MedDRA            | Frecuencia             |
|---|--|------------------------|
| <b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b> | Leucemia mieloide aguda                | Rara                   |
|   | Leucemia aguda promielocítica          | Rara                   |
|   | Síndrome mielodisplásico               | Rara                   |
|   | Tumores secundarios                    | Rara                   |
|   | Cáncer de vejiga                       | Rara                   |
|   | Cáncer de vías urinarias               | Rara                   |
|   | Síndrome de lisis tumoral              | Muy rara               |
|   | Progresión de la malignidad subyacente | Frecuencia no conocida |
|   | Linfoma no-Hodgkin                     | Frecuencia no conocida |
|   | Sarcoma                                | Frecuencia no conocida |
|   | Carcinoma de células renales           | Frecuencia no conocida |
|   | Cáncer de pelvis renal                 | Frecuencia no conocida |
| Cáncer de tiroides  | Frecuencia no conocida                 |                        |
| Efecto carcinógeno en la descendencia   | Frecuencia no conocida                 |                        |
| <b>Trastornos vasculares</b>  | Hemorragias                            | Rara                   |
|   | Tromboembolia                          | Muy rara               |
|   | Hipertensión                           | Muy rara               |
|   | Hipotensión                            | Muy rara               |
|   | Embolia pulmonar                       | Frecuencia no conocida |
|   | Trombosis venosa                       | Frecuencia no conocida |
|   | Vasculitis                             | Frecuencia no conocida |
|   | Isquemia periférica                    | Frecuencia no conocida |
| Rubor   | Frecuencia no conocida                 |                        |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>              | Fiebre                                 | Muy frecuente          |
|   | Escalofríos                            | Frecuente              |
|   | Astenia                                | Frecuente              |
|   | Fatiga                                 | Frecuente              |
|   | Malestar                               | Frecuente              |
|   | Mucositis                              | Frecuente              |
|   | Dolor de pecho                         | Rara                   |
|   | Cefalea                                | Muy rara               |
|   | Dolor                                  | Muy rara               |
|   | Fallo multiorgánico                    | Muy rara               |
|   | Pirexia                                | Frecuencia no conocida |
|   | Edema                                  | Frecuencia no conocida |
| Síntomas gripales   | Frecuencia no conocida                 |                        |
| <b>Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales</b>                                 | Parto prematuro                        | Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>  | Alteración de las funciones hepáticas  | Rara                   |
|   | Hepatitis                              | Rara                   |
|   | Enfermedad hepática veno-oclusiva      | Muy rara               |
|   | Activación del virus de la hepatitis   | Muy rara               |
|   | Hepatomegalia                          | Muy rara               |
|   | Ictericia                              | Muy rara               |
|   | Hepatitis colestásica                  | Frecuencia no conocida |
|   | Hepatitis citolítica                   | Frecuencia no conocida |
|   | Colestasis                             | Frecuencia no conocida |
|   | Hepatotoxicidad con fallo hepático     | Frecuencia no conocida |
|   | Aumento de los niveles de bilirrubina  | Frecuencia no conocida |
| Función hepática anormal  | Frecuencia no conocida                 |                        |
| Elevación de enzimas hepáticas  | Frecuencia no conocida                 |                        |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>                                | Alteración de la espermatogénesis      | Frecuentes             |
|   | Desordenes ovulatorios                 | Poco frecuentes        |
|   | ***Amenorrea                           | Poco frecuentes        |
|   | ***Azoospermia                         | Rara                   |
|   | *** Oligospermia persistente           | Rara                   |

| Clasificación de órganos del sistema (SOC) | Término preferido de MedDRA   | Frecuencia   |
|--|---|--|
|  | Esterilidad<br>Insuficiencia ovárica<br>Oligomenorrea,<br>Atrofia testicular<br>Disminución de estrógenos en sangre<br>Aumento de gonadotropinas en la sangre | Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida<br>Frecuencia no conocida |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>            | Confusión   | Muy rara   |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b> | Inmunosupresión<br>Reacción anafiláctica/anafilactoide<br>Reacción de hipersensibilidad<br>Shock anafiláctico   | Muy frecuente<br>Poco frecuente<br>Poco frecuente<br>Muy rara  |

<sup>1</sup> Aumento del riesgo y la severidad de las neumonías (incluyendo resultados mortales), otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales, protozoarias, parasitarias; reactivación de infecciones latentes, incluyendo la hepatitis vírica, tuberculosis, el virus JC con leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados mortales), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsis y shock séptico (incluyendo resultados mortales)

\* Observado en conjunción con hipersensibilidad

\*\* Incluyendo casos mortales

\*\*\* Persistente

#### Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)

Como ocurre con los tratamientos citotóxicos en general, el tratamiento con Genoxal raras veces conlleva el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuela tardía. Existe un aumento del riesgo de cáncer de las vías urinarias, así como de alteraciones mielodisplásicas que pueden evolucionar a leucemia aguda. Los estudios en animales demuestran que el riesgo de cáncer de vejiga puede reducirse significativamente mediante la administración adecuada de mesna.

Muy raramente, se ha comunicado la aparición de síndrome de lisis tumoral, debido a la respuesta rápida en el caso de tumores quimiosensibles de gran tamaño.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático/ Trastornos vasculares/ Trastornos del sistema inmunológico

Dependiendo de la dosis administrada, muy frecuentemente pueden producirse diferentes grados de mielodepresión, ocasionando leucopenia, neutropenia, trombocitopenia asociada a un mayor riesgo de episodios de hemorragia y anemia. Los valores mínimos de leucocitos y plaquetas suelen registrarse en las semanas 1 y 2 de tratamiento. La médula ósea se recupera con bastante rapidez y los valores hematológicos suelen normalizarse al cabo de unos 20 días. Normalmente, la anemia no se desarrolla hasta pasados varios ciclos de tratamiento. Cabe esperar una mielodepresión más grave en pacientes pretratados con quimioterapia o radioterapia y en pacientes con insuficiencia renal (Ver secciones 4.2., 4.4., 4.5.).

Existen ciertas complicaciones muy raras, tales como tromboembolia e isquemia periférica, CIV (coagulación intravascular diseminada) o síndrome urémico hemolítico (SUH), que también pueden ser inducidos por la enfermedad subyacente, pero cuya frecuencia puede aumentar en pacientes que reciban quimioterapia que incluya Genoxal.

#### Trastornos hepatobiliares

El uso de quimioterápicos, incluido Genoxal, puede provocar un mal funcionamiento hepático que provoque un aumento poco común de los valores de lactato deshidrogenasa (LDH) en sangre. Sin embargo esto puede ser resultado de la degradación celular en tumores malignos, por lo que no está claramente asociado a la terapia con Genoxal

Se observa enfermedad venooclusiva hepática (EVH) en aproximadamente el 15-50 % de los pacientes que reciben dosis elevadas de ciclofosfamida en combinación con busulfano o con radioterapia de todo el cuerpo durante el alotrasplante de médula ósea. En cambio, la EVH se observa muy raras veces en pacientes con anemia aplásica que reciben dosis elevadas de ciclofosfamida sola. Típicamente, el síndrome se desarrolla al cabo de 1 a 3 semanas del trasplante y se caracteriza por un aumento repentino de peso, hepatomegalia, ascitis e hiperbilirrubinemia. También puede aparecer encefalopatía hepática. Los factores de riesgo conocidos que predisponen al paciente a sufrir EVH son las alteraciones preexistentes de la función hepática y los tratamientos con fármacos hepatotóxicos concurrentes con la quimioterapia a dosis elevadas, especialmente cuando se usa el alquilante busulfano como elemento del tratamiento acondicionador.

#### Trastornos renales y urinarios/ Exploraciones complementarias

##### *Vejiga*

Tras su excreción urinaria, los metabolitos de la ciclofosfamida pueden causar alteraciones en las vías urinarias eferentes y especialmente en la vejiga. Las complicaciones más comunes, dependientes de la dosis, del tratamiento con Genoxal son la cistitis hemorrágica, la microhematuria y la macrohematuria, que obligan a la interrupción del tratamiento. La cistitis es inicialmente aséptica, aunque puede ocurrir una colonización bacteriana secundaria. Se han comunicado muy raros casos de cistitis hemorrágica con resultado de muerte. También se han observado casos muy raros de edema de la pared vesical y de inflamación intersticial de la pared vesical con fibrosis y posible esclerosis (Ver sección 4.4.).

##### *Riñones*

El deterioro renal es un efecto secundario muy infrecuente. Fallo renal agudo o crónico, nefropatía tóxica o desordenes tubulares pueden ocurrir particularmente en pacientes con antecedentes de función renal disminuida. En casos muy raros puede evolucionar hacia insuficiencia renal. Todos estos efectos renales incluido el aumento de los valores de creatinina o BUN, se han observado sobre todo cuando se usan dosis elevadas de Genoxal (Ver sección 4.4.).

#### Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas digestivas, tales como náuseas y vómitos, son muy frecuentemente dependientes de la dosis. Se observan cuadros de moderados a graves en aproximadamente el 50 % de los pacientes. Raramente aparecen anorexia, diarrea, estreñimiento y procesos inflamatorios de las mucosas (mucositis), que varían desde estomatitis a ulceraciones. Se han notificado casos muy raros de colitis hemorrágica. En el contexto de los vómitos y diarreas, pueden aparecer raros casos de deshidratación (Ver sección 4.4. y 4.5).

#### Trastornos cardiacos

La cardiotoxicidad inducida por la ciclofosfamida conlleva una amplia variedad de efectos cardiacos que van desde pequeños cambios en la presión arterial, cambios electrocardiográficos o arritmias hasta una miocardiopatía secundaria con reducción de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) e insuficiencia cardiaca, que muy raras veces pueden tener un desenlace mortal (Ver sección 4.4.).

Los síntomas clínicos de la cardiotoxicidad por ciclofosfamida pueden manifestarse, por ejemplo, en forma de dolor torácico o de episodios de angina de pecho.

La cardiotoxicidad se intensifica especialmente cuando se utilizan dosis elevadas de Genoxal (120-240 mg/kg de peso corporal) o cuando el producto se usa en combinación con otros fármacos cardiotóxicos, por ejemplo, antraciclinas y pentostatina. También puede intensificarse el efecto cardiotóxico en caso de radioterapia previa en el área cardiaca.

#### Trastornos del Sistema inmunológico/ Trastornos vasculares (Reacciones de hipersensibilidad)

Con poca frecuencia, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad acompañadas de exantema, escalofríos, fiebre, taquicardia, broncospasmo, disnea y descenso de la presión arterial. En casos muy raros, las reacciones anafilactoides pueden evolucionar hacia un shock anafiláctico.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

En casos muy raros, pueden aparecer neumonitis o neumonía intersticial con evolución a fibrosis pulmonar intersticial crónica. En particular, la fibrosis pulmonar de aparición tardía puede ser irreversible y conducir a un desenlace mortal. Muy raramente puede ocurrir la enfermedad venooclusiva pulmonar, algunas veces como complicación de la fibrosis pulmonar.

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

En caso de sobredosis, es de esperar manifestaciones de toxicidad dependientes de la dosis como la aparición de mielodepresión, especialmente con leucopenia, además de otras reacciones. La gravedad y la duración de la mielodepresión depende de la magnitud de la sobredosis. Son necesarios controles frecuentes del hemograma y la monitorización del paciente. Si aparece neutropenia, debe vigilarse la aparición de infecciones y, en su caso, éstas deben tratarse adecuadamente con antibióticos. Si aparece trombocitopenia, se efectuará una reposición de plaquetas conforme a las necesidades. Es esencial administrar un tratamiento profiláctico frente a la cistitis con mesna para prevenir o limitar cualquier efecto urotóxico.

Otras consecuencias graves de sobredosis incluyen urotoxicidad, cardiotoxicidad (incluyendo insuficiencia cardíaca), enfermedad hepática veno-oclusiva y estomatitis. Ver Sección 4.4.

Los pacientes que reciban una sobredosis deben ser cuidadosamente controlados para observar el desarrollo de toxicidades y, en particular, hematotoxicidad.

La sobredosis se debe controlar con medidas de apoyo, incluyendo el tratamiento adecuado para cualquier infección concurrente, la mielosupresión, la toxicidad o cualquier otro, en caso de producirse.

Dado que no se conoce ningún antídoto específico para la ciclofosfamida, se aconseja extremar las precauciones siempre que se use Genoxal. La ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables, por lo que está indicada una hemodiálisis rápida en casos de intoxicación o de sobredosis accidental o intencionada.

### **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

Antineoplásico de tipo fosforamida, del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

No pueden excluirse las resistencias cruzadas, particularmente con citostáticos de estructura similar como la ifosfamida, así como con otros alquilantes.



## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Vía (Oral, iv): Su biodisponibilidad oral es del 76%.

### Distribución

Su volumen aparente de distribución es de 0,62 l/kg, siendo distribuido en el organismo de forma amplia. Difunde a través de la barrera hematoencefálica. La acción comienza a los 7-21 días de la administración oral y la duración de la misma es de 7-14 días. El grado de unión a proteínas plasmáticas de la ciclofosfamida es del 14% y el de sus metabolitos activos (aldofosfamida, acroleína y mostaza nornitrogenada) es aproximadamente del 60%.

### Metabolismo

Es metabolizado en el hígado, dando lugar a metabolitos con actividad biológica significativa.

### Eliminación

La ciclofosfamida es eliminada mayoritariamente con la orina en forma metabolizada (85-90%), y un 17-30% con las heces en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 4-7,5 h (ciclofosfamida) y 8,7h (aldofosfamida). Su semivida de eliminación es incrementada hasta 10 h (ciclofosfamida) y 13 h (aldofosfamida), en pacientes con insuficiencia renal. La fracción de la dosis eliminable mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal es del 30-60% (ciclofosfamida).

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los experimentos con animales, la ciclofosfamida y sus metabolitos activos mostraron efectos hepatotóxicos, que se manifestaron como esteatosis seguida de necrosis, mutágenos, carcinógenos y teratógenos. Los datos en animales sugieren que la Ciclofosfamida puede incrementar el riesgo de embarazo fallido y de malformaciones esqueléticas, tisulares y de otros tipos, incluso después de la interrupción del tratamiento y mientras que existan los ovocitos/folículos que fueron expuestos a la ciclofosfamida en cualquiera de sus fases de maduración.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

Ninguno.

### 6.1. Lista de excipientes

Ninguno

### 6.2. Incompatibilidades

Las soluciones conteniendo alcohol bencílico pueden reducir la estabilidad de la ciclofosfamida.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

Tanto la solución reconstituida como la diluida pueden utilizarse hasta 24 horas después de su reconstitución (no almacenar por encima de 8°C).

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.



Durante el transporte y almacenamiento de Genoxal 1.000 mg y Genoxal 200 mg, la influencia de la temperatura puede provocar la fusión del principio activo ciclofosfamida. Los viales conteniendo la sustancia fundida se pueden identificar visualmente con facilidad: la ciclofosfamida fundida es un líquido viscoso claro o amarillento (que se encuentra en los viales afectados como una fase distinta o en gotas). Los viales con el principio activo fundido deben ser desechados.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Genoxal 200 mg y Genoxal 1.000 mg: vial de vidrio neutro, clase hidrolítica I o III con tapón de caucho y cápsula de aluminio.

Genoxal 200 mg y Genoxal 1.000 mg se presenta en envases de 1 vial.

Los viales están envasados con o sin envase protector de plástico. Este envase no entra en contacto directo con el medicamento y proporciona una protección adicional de transporte, lo que aumenta la seguridad para el personal médico y farmacéutico.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La preparación de las soluciones inyectables de los medicamentos citotóxicos debe llevarse a cabo por personal especializado, formado, con conocimientos de los medicamentos utilizados, y en condiciones que garanticen la protección del medioambiente y, en particular, la protección del personal que maneja los medicamentos. Se requiere un área de preparación reservada para ello. En esta área se prohíbe fumar, comer o beber.

El personal debe disponer de un equipo adecuado, batas de manga larga, mascarillas de protección, gorros, gafas protectoras, guantes estériles de un solo uso, cubiertas protectoras para el área de trabajo y bolsas de basura.

Las jeringas y los equipos para perfusión deben ensamblarse con cuidado para evitar derrames (se recomienda el uso del cierre Luer).

Deben limpiarse los derrames y las fugas.

Debe tenerse precaución para evitar la exposición de las mujeres embarazadas que formen parte del personal, al medicamento.

Debe evitarse estrictamente cualquier contacto con los ojos. Si ocurriese, lavar inmediatamente el ojo con una solución salina normal. En caso de irritación, contactar con un oftalmólogo. En caso de contacto con la piel, debe lavarse el área afectada con una cantidad abundante de agua.

#### Preparación de la solución

Para preparar la solución inyectable, se añade la cantidad correspondiente de solución salina fisiológica al polvo para solución inyectable y para perfusión de los viales.

|                |               |                 |
|----------------|---------------|-----------------|
| <b>Genoxal</b> | <b>200 mg</b> | <b>1.000 mg</b> |
|----------------|---------------|-----------------|

|            |       |       |
|------------|-------|-------|
| Disolvente | 10 ml | 50 ml |
|------------|-------|-------|

El polvo se disuelve rápidamente agitando vigorosamente los viales una vez añadido el disolvente. Si la sustancia no se disuelve inmediata y completamente, es aconsejable dejar en reposo el vial durante unos pocos minutos.

Cuando se vaya a administrar en perfusión intravenosa a corto plazo, la solución preparada de Genoxal se añade a solución de cloruro de sodio, solución de glucosa, solución glucosalina, solución de cloruro de sodio y cloruro de potasio, solución de glucosa y cloruro de potasio o solución de Ringer, hasta obtener un volumen total de unos 500 ml.

La solución debe administrarse únicamente por vía intravenosa, preferiblemente en forma de perfusión. La duración de la infusión puede variar entre 30 minutos y 2 horas, dependiendo del volumen.

Antes de proceder a la inyección debe asegurarse de que la cánula esté colocada exactamente en la vena. Si la solución se infiltra en el tejido circundante durante la administración intravenosa, debe interrumpirse la inyección e irrigar la vena con una solución salina, administrándose el resto de la dosis en otra vena.

#### *Eliminación*

Al terminar, debe limpiarse minuciosamente cualquier superficie expuesta, y deben lavarse las manos y la cara.

Las excreciones y los vómitos deben tratarse con cuidado.

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 para citotóxicos.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxter S.L.  
Pouet de Camilo 2  
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genoxal 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: 33.411

Genoxal 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión: 48.972

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

#### **Genoxal 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:**

Fecha de la primera autorización: 10 de febrero de 1960

Fecha de la última renovación: Noviembre de 2008

#### **Genoxal 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión:**

Fecha de la primera autorización: 18 de abril de 1970

Fecha de la última renovación: Noviembre de 2008

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre 2023