

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciclofosfamida Dr. Reddy 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión/inyección contiene 500 mg de ciclofosfamida.

Un vial de 1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene ciclofosfamida monohidrato equivalente a 500 mg de ciclofosfamida anhidra.

Excipiente (s) con efecto conocido

Cada vial contiene 65% en volumen de etanol anhidro (alcohol), es decir, 513,5 mg por vial.

Un vial de 2 ml de concentrado para solución para perfusión contiene ciclofosfamida monohidrato equivalente a 1000 mg de ciclofosfamida anhidra.

Excipiente (s) con efecto conocido

Cada vial de 2 ml contiene etanol anhidro al 65% en volumen, es decir, 1027 mg por vial.

Un vial de 4 ml de concentrado para solución para perfusión contiene ciclofosfamida monohidrato equivalente a 2000 mg de ciclofosfamida anhidra.

Excipiente (s) con efecto conocido

Cada vial de 4 ml contiene 65% en volumen de ml de etanol anhidro, es decir, 2054 mg por vial.

Cuando se diluye para uso intravenoso, la solución para administración contiene 20 mg de ciclofosfamida por ml.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente de incolora a amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La ciclofosfamida se utiliza en regímenes de quimioterapia sola o combinada, dependiendo de la indicación.

Ciclofosfamida Dr. Reddys está indicado en el tratamiento de:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- A modo de acondicionamiento para un trasplante de médula ósea, en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena crónica y la leucemia mielógena aguda en combinación con la irradiación de todo el cuerpo o el busulfano.
- Enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.
- Carcinoma metastásico de ovario y de mama
- Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama
- Sarcoma de Ewing

- Cáncer pulmonar microcítico
- Avances o neuroblastoma metastásico
- Enfermedades autoinmunes potencialmente mortales: formas progresivas graves de nefritis lúpica y granulomatosis de Wegener.

4.2 Posología y forma de administración

La ciclofosfamida solo debe ser utilizada por médicos con experiencia en el uso de quimioterapia contra el cáncer. La ciclofosfamida solo debe administrarse cuando existan instalaciones para la monitorización periódica de los parámetros clínicos, bioquímicos y hematológicos antes, durante y después de la administración y bajo la dirección de un servicio de oncología especializado.

Posología

Sólo adultos: la dosis debe ser individualizada. Las dosis y la duración del tratamiento y / o los intervalos de tratamiento dependen de la indicación terapéutica, el esquema de un tratamiento combinado, el estado general de salud del paciente y la función de los órganos y los resultados del control de laboratorio (en particular, el control de las células sanguíneas).

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

Se puede considerar el uso de agentes estimulantes de la hematopoyesis (factores estimulantes de colonias y agentes estimulantes de la eritropoyesis) para reducir el riesgo de complicaciones mielosupresoras y/o ayudar a facilitar la administración de la dosis prevista.

Antes, durante e inmediatamente después de la administración, se deben ingerir o infundir cantidades adecuadas de líquido para forzar la diuresis con el fin de reducir el riesgo de toxicidad del tracto urinario. Por tanto, la ciclofosfamida debe administrarse por la mañana. Ver sección 4.4.

Es responsabilidad del médico decidir el uso de ciclofosfamida de acuerdo con las directrices de tratamiento quirúrgico.

Las dosis que se indican a continuación se pueden considerar como directrices generales:

Tumores hematológicos y sólidos

- a. Para el tratamiento diario:
3 - 6 mg / kg de peso corporal (= 120-240 mg/m² de superficie corporal), inyectado 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 el tratamiento intermitente de dosis alta:
20 - 40 mg / kg de peso corporal (= 800-1600 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 60 mg / kg o 4 días 50 mg / kg de peso corporal inyectados por vía intravenosa.

Si se aplica un régimen de busulfano-ciclofosfamida (Bu / Cy), la primera dosis de ciclofosfamida debe administrarse al menos 24 horas después de la última dosis de busulfano (ver secciones 4.4 y 4.5).

Enfermedades autoinmunes

Al mes 500 - 1000 mg/m² de superficie corporal.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática grave puede estar asociada con una disminución de la activación de ciclofosfamida. Esto puede alterar la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida y debe tenerse en cuenta al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada. (Ver sección 4.4).

La dosis debe reducirse 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, particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, la disminución de la excreción renal puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto puede resultar en un aumento de la toxicidad y debe tenerse en cuenta al determinar la dosis en estos pacientes. (Ver sección 4.4). Se recomienda una reducción de la dosis del 50% para una tasa de filtración glomerular inferior a 10 ml / minuto.

La ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables, aunque puede haber diferencias en el aclaramiento según el sistema de diálisis que se utilice. En pacientes que requieran diálisis, se debe considerar el uso de un intervalo coherente entre la administración de ciclofosfamida y la diálisis. Ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la monitorización de la toxicidad y la necesidad de ajustar la dosis deben reflejar la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, cardíaca o de otros órganos, y enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico en esta población.

Población pediátrica

La ciclofosfamida está contraindicada en niños y adolescentes (<18 años) porque existen medicamentos alternativos de ciclofosfamida sin alcohol (ver sección 4.3).

Modificación de la dosis debido a mielosupresión

Se debe realizar un recuento de leucocitos y plaquetas regularmente durante el tratamiento con ciclofosfamida. Se recomienda ajustar la dosis, si es necesario, si se hacen evidentes signos de mielosupresión.

Por favor refiérase a la tabla de abajo. El sedimento urinario también debe revisarse periódicamente para detectar la presencia de eritrocitos.

Recuento de leucocitos/μl	Recuento de plaquetas/μl	Dosis
> 4000	> 100 000	100% de la dosis prevista
2500 – 4000	50 000 – 100 000	50 % de la dosis prevista
< 2500	< 50 000	Omitir hasta que los valores se normalicen o decidan individualmente

En el tratamiento combinado, puede ser necesario considerar reducciones adicionales de la dosis.

Forma de administración

La ciclofosfamida es inerte hasta que es activada por enzimas en el hígado. Sin embargo, al igual que con todos los agentes citotóxicos, se recomienda que la reconstitución sea realizada por personal formado, en un área designada.

Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el producto

Las personas que manipulen la preparación deben usar guantes protectores. Se debe tener cuidado para evitar salpicaduras de material en los ojos. El material no debe ser manipulado por mujeres embarazadas o en período de lactancia.

La elección del disolvente para reconstituir ciclofosfamida depende de la vía de administración que se utilice.

Perfusión:

Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, Ciclofosfamida Dr. Reddys debe diluirse adicionalmente en solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg/ml), cloruro de sodio al 0,9% p/v y

solución para perfusión de glucosa al 5% p/v o solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,45% antes de la perfusión.

Inyección directa:

Si la solución se va a utilizar para inyección directa, Ciclofosfamida Dr. Reddys se reconstituye añadiendo una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

Tenga en cuenta que solo Ciclofosfamida Dr. Reddys reconstituido en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% es adecuado para inyección en bolo.

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

Vía intravenosa

La administración intravenosa debe realizarse preferiblemente como perfusión.

Para reducir la probabilidad de reacciones adversas que parecen depender de la velocidad de administración (por ejemplo, hinchazón facial, dolor de cabeza, congestión nasal, ardor del cuero cabelludo), la ciclofosfamida debe inyectarse o perfundirse muy lentamente. La duración de la perfusión (que varía de 30 minutos a 2 horas) debe ser adecuada para el volumen y el tipo de líquido portador que se va a perfundir.

Los medicamentos para uso intravenoso deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

4.3 Contraindicaciones

- hipersensibilidad a la ciclofosfamida, a cualquiera de sus metabolitos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- infecciones agudas
- aplasia de la médula ósea o depresión de la médula ósea antes del tratamiento
- infección del tracto urinario
- toxicidad urotelial aguda por quimioterapia citotóxica o radioterapia
- obstrucción del flujo urinario
- embarazo (ver sección 4.6)
- lactancia (ver sección 4.6)
- niños y adolescentes, porque se encuentran disponibles medicamentos alternativos de ciclofosfamida sin alcohol.
- los asiáticos con genotipo ALDH2 mutante ya que no se ha establecido una relación beneficio-riesgo positiva en estos pacientes

La ciclofosfamida no debe usarse en el tratamiento de enfermedades no malignas, excepto para la inmunosupresión en situaciones potencialmente mortales.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

ADVERTENCIAS

Reacciones anafilácticas, interacción con otros agentes alquilantes.

Se han notificado reacciones anafilácticas, incluso con resultados mortales, en asociación con la ciclofosfamida. Se ha notificado una posible interacción con otros agentes alquilantes.

Mielosupresión, inmunosupresión, infecciones

El tratamiento con ciclofosfamida podría causar mielosupresión (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y una importante supresión de la respuesta inmunitaria, lo que puede dar lugar a infecciones graves, a veces mortales, sepsis y choque séptico. Las infecciones notificadas con el uso de la

ciclofosfamida incluyen neumonías, así como diferentes infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoarias y parasitarias.

Las infecciones latentes pueden reactivarse. Se ha notificado la reactivación de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoarias y parasitarias.

Las infecciones que se producen durante el tratamiento con ciclofosfamida, incluida la fiebre neutropénica, deben tratarse correctamente. La profilaxis antimicrobiana podría estar indicada en ciertos casos de neutropenia a decisión del médico tratante. En caso de fiebre neutropénica, deben recetarse antibióticos y/o antimicóticos. Se debe tener cuidado al considerar la utilidad del uso concomitante de la ciclofosfamida en pacientes con *insuficiencia funcional grave de la médula ósea* y en pacientes con inmunosupresión grave.

Durante el tratamiento se requiere un estrecho control hematológico de todos los pacientes. Los parámetros hematológicos deben verificarse antes de cada administración y de forma habitual durante el tratamiento. Podría ser necesario un control más frecuente si el recuento de leucocitos es inferior a 3.000 células/microlitro (células/mm³). Se recomienda el ajuste de la dosis debido a la mielosupresión (ver sección 4.2).

A menos que sea esencial, la ciclofosfamida no debe administrarse a pacientes con un recuento de leucocitos inferior a 2.500 células/microlitro (células/mm³) y/o un recuento de plaquetas inferior a 50.000 células/microlitro (células/mm³).

La intensidad de la caída del recuento de células de la sangre periférica y de trombocitos, y el tiempo de recuperación podrían incrementarse con el aumento de las dosis de ciclofosfamida.

Los nadires de la reducción del recuento de leucocitos y trombocitos se alcanzan en las semanas 1 y 2 del tratamiento. La médula ósea se recupera con relativa rapidez y los niveles del recuento de células sanguíneas periféricas se normalizan, por regla general, al cabo de unos 20 días.

El tratamiento con ciclofosfamida puede no recomendarse, o deba interrumpirse o aplicarse en una dosis reducida, en pacientes que desarrollen una infección grave.

Debe esperarse una mielosupresión grave, particularmente en pacientes con tratamiento previo y/o que reciben quimioterapia y/o radioterapia concomitantes.

Toxicidad renal y del tracto urinario

Se ha notificado cistitis hemorrágica, pielitis, uretritis y hematuria durante el tratamiento con ciclofosfamida. También es posible desarrollar ulceración/necrosis vesical, fibrosis/contractura y cáncer secundario. La urotoxicidad podría obligar a interrumpir el tratamiento. Se han notificado casos de urotoxicidad con resultados mortales.

Puede producirse urotoxicidad con el uso a corto y largo plazo de la ciclofosfamida. Se han notificado casos de cistitis hemorrágica tras dosis únicas de ciclofosfamida. La cistectomía podría ser necesaria debido a la fibrosis, la hemorragia o la malignidad secundaria. El tratamiento anterior o concomitante con radiación o busulfano podría aumentar el riesgo de desarrollo de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida. La cistitis es, en general, inicialmente de tipo bacteriano. Podría seguirle una colonización bacteriana secundaria.

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción del tracto urinario. Ver la sección 4.3. El sedimento urinario debe verificarse habitualmente para detectar la presencia de eritrocitos y cualquier otro signo de uro/nefrotoxicidad. Un tratamiento adecuado con mesna y/o una fuerte hidratación con diuresis forzada puede reducir notablemente la frecuencia y gravedad de la toxicidad vesical. Es importante asegurarse de que el paciente vacíe la vejiga a intervalos periódicos. La hematuria

suele resolverse en unos días tras la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida, pero podría persistir. La cistitis hemorrágica grave suele requerir la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida.

El tratamiento con ciclofosfamida también se ha asociado a nefrotoxicidad, incluida la necrosis tubular renal.

Se ha notificado hiponatremia asociada a un aumento del agua corporal total, intoxicación hídrica aguda y síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH) en asociación con la administración de ciclofosfamida. Se han notificado resultados mortales.

Cardiotoxicidad, uso en pacientes con enfermedad cardíaca

Se han notificado casos de miocarditis y miopericarditis acompañados de derrame pericárdico y taponamiento cardíaco con el tratamiento con ciclofosfamida, que han provocado una insuficiencia cardíaca congestiva grave y a veces mortal. El examen histopatológico ha mostrado principalmente miocarditis hemorrágica. Se ha desarrollado hemopericardio secundario como consecuencia de la miocarditis hemorrágica y la necrosis miocárdica. Se ha notificado toxicidad cardíaca aguda con dosis únicas de hasta 20 mg/kg de ciclofosfamida.

Tras la exposición a regímenes de tratamiento con diferentes agentes medicinales que incluían ciclofosfamida, se han notificado arritmias supraventriculares (incluida fibrilación y aleteo auricular) así como arritmias ventriculares (incluida una prolongación grave del QT asociada a taquiarritmia ventricular) en pacientes con y sin otros signos de cardiotoxicidad.

El riesgo de cardiotoxicidad por la ciclofosfamida puede aumentar tras dosis altas de ciclofosfamida en pacientes de edad avanzada o en pacientes con una exposición previa a la radioterapia de la región cardíaca o al tratamiento concomitante con otros agentes cardiotóxicos. Ver sección 4.5.

Es necesario tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con una enfermedad cardíaca preexistente.

Toxicidad pulmonar

Se han notificado neumonitis y fibrosis pulmonar tras el tratamiento con ciclofosfamida. También se han notificado casos de enfermedad venooclusiva pulmonar y otras formas de toxicidad pulmonar. Se ha notificado de toxicidad pulmonar que conduce a la insuficiencia respiratoria. Aunque la incidencia de la toxicidad pulmonar inducida por la ciclofosfamida es relativamente baja, el pronóstico de los pacientes afectados es malo. La aparición tardía de la neumonitis (más de 6 meses después del inicio de la administración de ciclofosfamida) parece estar asociada a una mortalidad especialmente elevada. La neumonitis puede desarrollarse incluso varios años después del tratamiento con ciclofosfamida. Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda tras una única dosis de ciclofosfamida.

Neoplasias malignas secundarias

Como ocurre con todos los agentes citotóxicos, el tratamiento con ciclofosfamida se asocia con el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas.

Existe un mayor riesgo de cáncer del tracto urinario, así como de leucemia aguda causada por alteraciones mielodisplásicas. Otras neoplasias malignas notificadas tras el uso de ciclofosfamida o de regímenes con ciclofosfamida incluyen linfomas, cáncer de tiroides y sarcomas.

En algunos casos, la neoplasia secundaria se desarrolló varios años después de la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida. También se han notificado casos de neoplasias malignas tras la exposición in utero. El riesgo de cáncer de vejiga puede reducirse notablemente mediante la profilaxis de la cistitis hemorrágica.

Enfermedad venooclusiva hepática

Se ha notificado enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) en pacientes que reciben ciclofosfamida.

El factor más importante en caso de enfermedad venooclusiva parece ser la terapia citorreductora que se utiliza en la preparación del trasplante de médula ósea y que incluye la combinación de ciclofosfamida con irradiación de todo el cuerpo, busulfano u otros agentes (ver sección 4.5). Tras el tratamiento de citorreducción, el síndrome clínico se desarrolla entre 1 y 2 semanas después del trasplante y se caracteriza

por un repentino aumento de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis e hiperbilirrubinemia/ictericia. Sin embargo, también se ha notificado el desarrollo gradual de EVOH en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de ciclofosfamida a largo plazo.

Como complicación de la EVOH, puede desarrollarse un síndrome hepatorenal o un fallo multiorgánico. Se ha informado de un desenlace mortal de la EVOH inducida por la ciclofosfamida. Los factores de riesgo que predisponen a un paciente a la aparición de la EVOH son las alteraciones preexistentes de la función hepática, la radioterapia previa del abdomen y una puntuación de rendimiento baja. Se ha notificado de que la incidencia de la EVOH se reduce si se observa un intervalo de tiempo de al menos 24 horas entre la última administración de busulfano y la primera administración de ciclofosfamida (ver secciones 4.2 y 4.5).

Genotoxicidad

La ciclofosfamida es genotóxica y mutagénica, tanto en células somáticas como en células germinales masculinas y femeninas. Por lo tanto, las mujeres no deben quedarse embarazadas y los hombres no deben engendrar hijos durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento ni durante los 12 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.

Los hombres no deben engendrar hijos durante los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.

Los estudios en animales muestran que la exposición de los ovocitos durante la fase de desarrollo folicular podría provocar una disminución de la tasa de implantaciones y alterar los embarazos viables, además de aumentar el riesgo de malformaciones. Este efecto debe tenerse en cuenta al considerar la fecundación o el embarazo tras la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida. Se desconoce la duración del desarrollo folicular en seres humanos, pero puede ser superior a 12 meses. Las mujeres y los hombres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo (ver sección 4.6).

Fertilidad

La ciclofosfamida interfiere en la ovogénesis y la espermatogénesis. Podría causar esterilidad en ambos sexos. Los hombres tratados con ciclofosfamida deben ser informados sobre la conservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver la sección 4.6).

Deterioro de la cicatrización de las heridas.

La ciclofosfamida podría interferir en la cicatrización normal de las heridas.

PRECAUCIONES

Alopecia

Se han notificado casos de alopecia, cuya incidencia aumenta con el aumento de las dosis. La alopecia podría evolucionar hacia la calvicie. Puede esperarse que el cabello vuelva a crecer después del tratamiento o incluso durante la continuación del tratamiento farmacológico, aunque podría ser diferente en textura o color.

Náuseas y vómitos

La administración de ciclofosfamida puede provocar náuseas y vómitos. Deben tenerse en cuenta definitivamente las directrices actuales sobre el uso de antieméticos para la prevención, y la mejora de las náuseas y los vómitos. El consumo de alcohol podría aumentar las náuseas y los vómitos inducidos por la ciclofosfamida.

Estomatitis

La administración de la ciclofosfamida puede causar estomatitis (mucositis oral). Deben tenerse en cuenta definitivamente las directrices actuales sobre las medidas de prevención y mejora de la estomatitis.

Administración paravenosa

El efecto citostático de la ciclofosfamida solo se produce tras su activación, que tiene lugar principalmente en el hígado. Por lo tanto, el riesgo de lesión tisular por la administración accidental paravenosa es bajo.

En caso de administración accidental paravenosa de la ciclofosfamida, la perfusión debe detenerse inmediatamente, la solución extravascular de ciclofosfamida debe aspirarse localmente con la cánula, y

deben instituirse otras medidas según corresponda. Posteriormente, se debe enjuagar la zona con solución salina fisiológica, y el brazo o la pierna deben descansar.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, la disminución de la excreción renal puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto puede dar lugar a un aumento de la toxicidad y debe tenerse en cuenta al determinar la dosis para dichos pacientes. Ver sección 4.2.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática grave podría inhibir la activación de la ciclofosfamida. Esto puede alterar la eficacia del tratamiento con Ciclofosfamida Dr. Reddys y debe tenerse en cuenta al seleccionar la dosis y estimar la respuesta al medicamento. Ver sección 4.2. Debido al efecto porfirígeno de la ciclofosfamida, los pacientes con porfiria aguda deben tratarse con precaución.

Uso en pacientes adrenalectomizados

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal podrían requerir una dosis adicional de corticoides cuando están expuestos a estrés por toxicidad debido al tratamiento con citostáticos, incluida la ciclofosfamida.

Uso en pacientes con Diabetes Mellitus

También se recomienda precaución en pacientes con diabetes mellitus, ya que la ciclofosfamida puede interactuar con la insulina y otros agentes hipoglucemiantes (ver también la sección 4.5).

Uso en pacientes que han sido operados recientemente

En general, los citostáticos (entre los que se encuentra la ciclofosfamida) no deben administrarse a pacientes que hayan sido operados hace menos de 10 días.

Población pediátrica

Debido al contenido de alcohol, esta solución concentrada de ciclofosfamida no debe usarse en niños y adolescentes.

Excipientes:

Vial de 1 ml de Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión.

Este medicamento contiene 65% en volumen de etanol anhidro (alcohol), es decir, 513,5 mg por vial, equivalente a 13 ml de cerveza o 6 ml de vino.

Vial de 2 ml de Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión

Este medicamento contiene 65% en volumen de etanol anhidro (alcohol), es decir, 1027 mg por vial, equivalente a 26 ml de cerveza, 11 ml de vino.

Vial de 4 ml de Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión

Este medicamento contiene 65% en volumen de etanol anhidro (alcohol), es decir, 2054 mg por vial, equivalente a 52 ml de cerveza o 21 ml de vino.

A modo de comparación, para un adulto que bebe una copa de vino o 500 ml de cerveza, es probable que la BAC sea de aproximadamente 50 mg/100 ml.

La administración conjunta con medicamentos que contienen por ejemplo propilenglicol o etanol pueden provocar la acumulación de etanol e inducir efectos adversos, en particular en niños pequeños con capacidad metabólica baja o inmadura.

Dado que este medicamento generalmente se administra lentamente durante un máximo de 2 horas, el efecto del alcohol puede reducirse.

Este medicamento es nocivo para pacientes padecen alcoholismo.

Se debe tener en cuenta en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La ciclofosfamida es inactiva, pero se metaboliza en el hígado, principalmente mediante CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4, en dos metabolitos activos.

La administración conjunta o secuencial prevista de otros medicamentos o tratamientos con ciclofosfamida que puedan aumentar la probabilidad o la gravedad de los efectos tóxicos (mediante interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas) requiere una cuidadosa evaluación individual de los riesgos y del beneficio previstos.

Los pacientes que reciban estas combinaciones deben vigilarse estrechamente para poder intervenir a tiempo si aparece algún síntoma de toxicidad. Los pacientes que reciben tratamiento con ciclofosfamida y agentes que reducen su actividad deben vigilarse para detectar una posible reducción de la eficacia terapéutica y, si es necesario, se debe ajustar la dosis.

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

- La reducción de la activación de la ciclofosfamida podría alterar la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida. Las sustancias que retrasan la activación de la ciclofosfamida incluyen:
 - Aprepitant.
 - Bupropión.
 - Busulfano: se ha notificado una disminución del aclaramiento de la ciclofosfamida y una prolongación de la semivida de eliminación en pacientes que recibieron altas dosis de ciclofosfamida menos de 24 horas después de la administración de altas dosis de busulfano; se ha notificado un aumento de la incidencia de la enfermedad venooclusiva hepática y de la mucositis con la administración concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
 - Ciprofloxacino: se ha notificado la regresión de la enfermedad subyacente tras la administración de Ciprofloxacino cuando este medicamento se ha utilizado antes de la administración de ciclofosfamida (para la corrección de la afección antes del trasplante de médula ósea).
 - Cloranfenicol.
 - Antimicóticos azólicos (fluconazol, itraconazol): se sabe que los antimicóticos azólicos inhiben las enzimas del citocromo P450. Se ha notificado un aumento de las cantidades de productos tóxicos de degradación de la ciclofosfamida en combinación con Itraconazol.
 - Inhibidores del CYP2B6 y CYP3A4 (Nevirapin, Ritonavir): la administración conjunta podría reducir la eficacia de la ciclofosfamida.
 - Prasugrel.
 - Sulfonamidas, por ejemplo, sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfapiridina.
 - Tiotepa: una fuerte inhibición de la bioactivación de la ciclofosfamida en caso de quimioterapia que incluya altas dosis de tiotepa, cuando esta se administró una hora antes de la ciclofosfamida.
 - Ondansetrón: se ha notificado una interacción farmacocinética entre el ondansetrón y la ciclofosfamida a dosis elevadas que ha dado lugar a una disminución del AUC de la ciclofosfamida.
 - Pomelo (fruta o zumo), Rifampicina, hierba de San Juan: la coadministración con inhibidores o inductores del CYP3A4 puede reducir la eficacia o aumentar la toxicidad de la ciclofosfamida.

- Es posible que se produzca un aumento de la concentración de metabolitos citotóxicos con:
 - Alopurinol: se ha notificado un aumento de la supresión de la médula ósea.
 - Azatioprina: aumento del riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática).
 - Hidrato de cloral.
 - Cimetidina.
 - Disulfiram.
 - Gliceraldehído.
 - Inhibidores de la proteasa: el uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede aumentar la concentración de metabolitos citotóxicos. El uso de regímenes de tratamiento con inhibidores de la proteasa se asoció con una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en pacientes que recibieron ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (CDE) que el uso de un régimen de

tratamiento con NNRTI. Se ha notificado una mayor incidencia de mucositis en el tratamiento combinado de ciclofosfamida (CDE) y saquinavir.

- Inductores de enzimas microsomaes hepáticas y extrahepáticas humanas (por ejemplo, enzimas del citocromo P450): debe tenerse en cuenta el potencial de un posible aumento de la actividad en caso de tratamiento concomitante previo o previsto con medicamentos que se sabe que inducen una actividad de las enzimas microsomaes hepáticas y extrahepáticas, como la rifampicina, el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína, la hierba de San Juan, las benzodiazepinas y los corticosteroides.
- Dabrafenib.

Interacciones farmacodinámicas y de mecanismo desconocido que afectan al uso de la ciclofosfamida

El uso concomitante o secuencial de ciclofosfamida y otros agentes con toxicidades similares puede causar efectos tóxicos combinados (aumentados).

- El aumento de la hematotoxicidad y/o la inmunosupresión podría ser resultado de un efecto combinado de la ciclofosfamida y, por ejemplo:
 - Inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden causar leucopenia.
 - Natalizumab.
 - Paclitaxel: se ha notificado un aumento de la hemotoxicidad cuando se administró ciclofosfamida después de la perfusión de paclitaxel.
 - Diuréticos tiazídicos (por ejemplo, hidroclorotiazida): se ha notificado un aumento de la supresión de la médula ósea.
 - Zidovudina.
 - Clozapina.
- El aumento de la cardiotoxicidad podría ser consecuencia del efecto combinado de la ciclofosfamida y, por ejemplo:
 - Antraciclinas.
 - Mitomicina.
 - Citarabina.
 - Pentostatina.
 - Radioterapia de la región cardíaca o una irradiación de todo el cuerpo en combinación con altas dosis de ciclofosfamida.
 - Trastuzumab.
- El aumento de la toxicidad pulmonar podría ser consecuencia del efecto combinado de la ciclofosfamida y, por ejemplo:
 - Amiodarona.
 - G-CSF, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos): los informes sugieren un mayor riesgo de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con quimioterapia con agentes citotóxicos, incluida la ciclofosfamida, y G-CSF o GM-CSF.
- El aumento de la nefrotoxicidad puede ser consecuencia del efecto combinado de la ciclofosfamida y, por ejemplo:
 - Anfotericina B.
 - Indometacina: se ha notificado una intoxicación hídrica aguda tras el uso concomitante de indometacina.

Otras interacciones

- Alcohol
Se observó una reducción de la actividad antitumoral en animales portadores de tumores durante el consumo de etanol (alcohol) y la medicación concomitante con dosis bajas de ciclofosfamida. En algunos pacientes, el alcohol puede aumentar los vómitos y las náuseas inducidos por la ciclofosfamida.

- **Etanercept**
En pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento de referencia, incluida la ciclofosfamida, se asoció a una mayor incidencia de neoplasias sólidas no cutáneas.
- **Metronidazol**
Se ha notificado encefalopatía aguda en un paciente que recibía ciclofosfamida y metronidazol de forma concomitante. La asociación causal no está clara.
En estudios con animales, la combinación de ciclofosfamida con metronidazol se asoció con un aumento de la toxicidad de la ciclofosfamida.
- **Tamoxifeno**
El uso concomitante de quimioterapia y tamoxifeno podría aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Interacciones que afectan a la farmacocinética y/o a las acciones de otros medicamentos

- **Bupropión**
El metabolismo de la ciclofosfamida por el CYP2B6 puede inhibir el metabolismo del bupropión.
- **Cumarina**
Se ha notificado de un aumento y una disminución de los efectos de la warfarina en pacientes que reciben ciclofosfamida y warfarina.
- **Ciclosporina**
Se han observado menores concentraciones séricas de ciclosporina en pacientes que reciben una combinación de ciclofosfamida y ciclosporina que en pacientes que solamente reciben ciclosporina. Esta interacción puede estimular el desarrollo 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. Es posible que se produzca una apnea prolongada con relajantes musculares despolarizantes concurrentes (por ejemplo, succinilcolina, suxametonio) como resultado de una disminución del nivel de pseudocolinesterasa. Si un paciente ha sido tratado con ciclofosfamida en los 10 días siguientes a ser sometido a anestesia general, debe alertarse al anestesista.
- **Digoxina, β -acetildigoxina.**
Se ha informado de que el tratamiento citotóxico perjudica la absorción de los comprimidos de digoxina y β -acetildigoxina.
- **Vacunas**
Dado que la ciclofosfamida tiene una actividad inmunosupresora, cabe esperar una reducción de la respuesta a las vacunas; la infección inducida por la vacuna es posible cuando se administran vacunas de virus vivos.
- **Verapamilo**
Se ha notificado que el tratamiento citotóxico perjudica la absorción intestinal del verapamilo administrado por vía oral.
- **Derivados de la sulfonilurea**
El nivel de azúcar en la sangre podría descender si se utilizan concomitantemente ciclofosfamida y derivados de la sulfonilurea.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las niñas tratadas con ciclofosfamida durante la prepubertad generalmente desarrollan características sexuales secundarias normalmente y tienen menstruaciones regulares.

Posteriormente, las niñas tratadas con ciclofosfamida antes de la prepubertad han concebido.

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento ni durante un período de 12 meses después de la interrupción del tratamiento.

Los hombres no deben engendrar un hijo durante el tratamiento ni durante un período de 6 meses después de la interrupción del tratamiento.

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

Embarazo

Hay datos muy limitados sobre el uso de ciclofosfamida en mujeres embarazadas. Hay informes de aberraciones congénitas múltiples graves después de su uso durante el primer trimestre.

Los estudios en animales han demostrado teratogenicidad y otra toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Teniendo en cuenta los datos de informes de casos en humanos, estudios en animales y el mecanismo de acción de la ciclofosfamida, y la disponibilidad de opciones de tratamiento alternativas, el uso de esta solución etanólica de ciclofosfamida durante el embarazo está contraindicado (ver sección 4.3).

Lactancia

La ciclofosfamida se excreta en la leche materna y puede causar neutropenia, trombocitopenia, niveles bajos de hemoglobina y diarrea en los niños. La ciclofosfamida está contraindicada durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

La ciclofosfamida interfiere con la ovogénesis y la espermatogénesis. Puede causar esterilidad en ambos sexos. En las mujeres, la ciclofosfamida puede causar amenorrea transitoria o permanente, y en los niños tratados con ciclofosfamida durante la prepubertad, oligospermia o azospermia. Los hombres tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azospermia. Antes del tratamiento con ciclofosfamida en hombres, se les debe informar de la posibilidad de almacenar y conservar espermatozoides viables recolectados antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes en tratamiento con ciclofosfamida pueden experimentar reacciones adversas (incluyendo náuseas, vómitos, mareos, visión borrosa, discapacidad visual) que podrían afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La decisión de si el paciente puede conducir o utilizar maquinaria debe tomarse de forma individual.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en la tabla siguiente se deriva de los ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización y se define utilizando 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 de órganos y sistemas (SOC)	Término MedDRA recomendado	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente

Neoplasias, benignas y malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia aguda ³ Síndrome mielodisplásico Neoplasias secundarias Cáncer de vejiga Cáncer de uréter Síndrome de lisis tumoral Linfoma no Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Neutropenia febril Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara No conocida No conocida No conocida
Trastornos del sistema inmune	Inmunosupresión Reacción anafiláctica / anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Choque anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos de metabolismo y nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Aumento de glucosa en sangre Disminución de la glucosa en sangre	Poco frecuente Rara Muy rara No conocida No conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara No conocida No conocida No conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Discapacidad visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara No conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Poco frecuente No conocida
Trastornos cardíacos	Miocardiopatía Miocarditis	Poco frecuente Poco frecuente

	<p>Insuficiencia cardíaca⁸ Taquicardia Arritmia ventricular Arritmia supraventricular La fibrilación ventricular Angina de pecho Infarto de miocardio Pericarditis Fibrilación auricular Taquicardia ventricular Shock cardiogénico Derrame pericárdico Bradicardia Palpitaciones QT del electrocardiograma prolongado</p>	<p>Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida</p>
Trastornos vasculares	<p>Enrojecimiento Hemorragia Tromboembolismo Hipertensión Hipotensión Embolia pulmonar Trombosis venosa Vasculitis Isquemia periférica</p>	<p>Poco frecuente Rara Muy rara Muy rara Muy rara No conocida No conocida No conocida No conocida</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos ^{8,9}	<p>Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) Fibrosis pulmonar intersticial crónica, Edema pulmonar Broncoespasmo Disnea Hipoxia Tos Congestión nasal Dolor orofaríngeo Rinorrea Estornudos Enfermedad pulmonar venooclusiva Bronquiolitis obliterante Alveolitis alérgica Neumonitis Derrame pleural</p>	<p>Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Inflamación de las mucosas Enterocolitis hemorrágica Pancreatitis aguda Ascitis Estomatitis Diarrea Vómitos Estreñimiento Náusea Dolor abdominal Inflamación de la glándula parótida Hemorragia gastrointestinal Cecitis Colitis Enteritis</p>	<p>Frecuente Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida</p>

Trastornos hepatobiliares	<p>Función hepática anormal</p> <p>Hepatitis</p> <p>Enfermedad hepática venooclusiva</p> <p>Hepatomegalia</p> <p>Ictericia</p> <p>Hepatitis colestásica</p> <p>Hepatotoxicidad¹⁰</p>	<p>Frecuente</p> <p>Rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Alopecia¹¹</p> <p>Sarpullido</p> <p>Dermatitis</p> <p>Decoloración de las uñas</p> <p>Decoloración de la piel¹²</p> <p>Síndrome de Stevens-Johnson</p> <p>Necrolisis epidérmica toxica</p> <p>Eritema por radiación</p> <p>Prurito (incluido prurito debido a la inflamación)</p> <p>Eritema multiforme</p> <p>Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie)</p> <p>Urticaria</p> <p>Eritema</p> <p>Hichazon facial</p> <p>Hiperhidrosis</p>	<p>Muy frecuente</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	<p>Rabdomiólisis</p> <p>Calambres</p> <p>Esclerodermia</p> <p>Espasmos musculares</p> <p>Mialgia</p> <p>Artralgia</p>	<p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p>
Trastornos renales y del tracto urinario	<p>Cistitis</p> <p>Microhematuria</p> <p>Cistitis hemorrágica</p> <p>Macrohematuria</p> <p>Hemorragia suburetral</p> <p>Edema de la pared de la vejiga</p> <p>Fibrosis y esclerosis vesical</p> <p>Insuficiencia renal</p> <p>Aumento de la creatinina en sangre</p> <p>Necrosis tubular renal</p> <p>Trastorno de los túbulos renales</p> <p>Nefropatía tóxica</p> <p>Ureteritis hemorrágica</p> <p>Contractura de la vejiga</p> <p>Diabetes insípida nefrogénica</p> <p>Células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas</p> <p>Aumento del nitrógeno ureico en sangre</p>	<p>Muy frecuente</p> <p>Muy frecuente</p> <p>Frecuente</p> <p>Frecuente</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>Muy rara</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p> <p>No conocida</p>
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	<p>Parto prematuro</p>	<p>No conocida</p>
Trastornos del aparato reproductor y de mama	<p>Deterioro de la espermatogénesis</p> <p>Trastorno de la ovulación (rara vez irreversible)</p> <p>Amenorrea¹³</p> <p>Azoospermia/asperima¹³</p> <p>Oligospermia¹³</p>	<p>Frecuente</p> <p>Poco frecuente</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p> <p>Rara</p>

	Esterilidad Insuficiencia ovárica Oligomenorrea Atrofia testicular	No conocida No conocida No conocida No conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muerte intrauterina Malformación fetal Retraso del crecimiento fetal Daño fetal Efecto cancerígeno en la descendencia	No conocida No conocida No conocida No conocida No conocida
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Fiebre Escalofríos Astenia Malestar Dolor de pecho Dolor de cabeza Fallo multiorgánico Reacciones en el lugar de la inyección / perfusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, hinchazón, eritema)	Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Rara Muy rara Muy rara Muy rara
Investigaciones	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre Aumento de la proteína C reactiva Cambios de ECG FEVI disminuida Aumento de peso Niveles más bajos de hormonas sexuales femeninas Disminución del nivel de estrógeno en sangre Aumento del nivel de gonadotropinas en sangre	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Poco frecuente No conocida No conocida

¹ Un mayor riesgo y gravedad de neumonías (incluidos resultados fatales), otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales, protozoarias y parasitarias; reactivación de infecciones latentes, incluyendo hepatitis viral, tuberculosis, virus JC con leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo desenlaces mortales), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongiloides, sepsis y shock séptico (incluyendo desenlaces mortales).

² incluyendo desenlaces fatales

³ incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda

⁴ manifestada como insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, granulocitopenia, trombocitopenia (complicada por sangrado), 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 del funcionamiento mental, convulsiones y visión anormal desde la visión borrosa hasta la pérdida de la visión

⁷ Observado en relación con una reacción alérgica.

⁸ Incluidos los desenlaces fatales

⁹ Si bien la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a ciclofosfamida es baja, el pronóstico para los pacientes afectados es malo.

¹⁰ Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, ascitis, hepatomegalia, ictericia, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)

¹¹ Puede progresar a la calvicie

¹² de las palmas y los talones

¹³ Persistente

Observación:

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

Notificación de sospechas de reacciones 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Las consecuencias graves de la sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidades dependientes de la dosis, como mielosupresión, urotoxicidad, cardiotoxicidad (incluida la insuficiencia cardíaca), enfermedad venooclusiva hepática y estomatitis. Ver sección 4.4.

En caso de sobredosis, los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar el desarrollo de toxicidades, y de hematotoxicidad en particular.

No existe un antídoto específico para una sobredosis de ciclofosfamida.

La ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables. Por este motivo, la hemodiálisis rápida está indicada en el tratamiento de cualquier sobredosis o intoxicación suicida o accidental.

La sobredosis debe ser manejada con medidas de apoyo, incluido el tratamiento apropiado y de vanguardia para cualquier infección concurrente, mielosupresión u otra toxicidad, si se presenta.

La profilaxis de la cistitis con mesna puede ayudar a prevenir o limitar los efectos urotóxicos en caso de sobredosis de ciclofosfamida.

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 la ciclofosfamida tiene un efecto citostático en muchos tipos de tumores.

La ciclofosfamida se acopla probablemente a la fase S-o-G2 del ciclo celular.

Queda por demostrar si el efecto citostático es totalmente dependiente de la alquilación del ADN o si intervienen otros mecanismos como la inhibición de los procesos de transformación de la cromatina o la inhibición de las ADN polimerasas. El metabolito acroleína no tiene actividad antineoplásica, pero es responsable del efecto urotóxico adverso.

El efecto inmunosupresor de la ciclofosfamida se basa en el hecho de que la ciclofosfamida tiene un efecto inhibitor sobre las células B, células T CD4 + y, en menor medida, sobre las células T CD8 +. Además, se supone que la ciclofosfamida tiene un efecto inhibitor sobre el supresor que regula la clase de anticuerpos IgG2.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La ciclofosfamida se administra como un profármaco inactivo que se activa en el hígado.

Absorción

La ciclofosfamida se absorbe rápidamente y casi por completo en los sitios parenterales.

Distribución

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

La ciclofosfamida se encuentra en el líquido cefalorraquídeo y en la leche materna. La ciclofosfamida y sus metabolitos pueden atravesar la placenta.

Metabolismo

La ciclofosfamida se activa en el hígado a los metabolitos activos 4-hidroxi-ciclofosfamida y aldofosfamida (forma tautomérica de la 4-hidroxi-ciclofosfamida) a través del metabolismo de fase I por parte de las enzimas del citocromo P450 (CYP). Diferentes isozimas del CYP contribuyen a la bioactivación de la ciclofosfamida, incluido el CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4, siendo el 2B6 el que presenta una mayor actividad de 4-hidroxilasa. La desintoxicación se realiza principalmente a través de las glutatión-S-transferasas

(GSTA1, GSTP1) y la alcohol deshidrogenasa (ALDH1, ALDH3). De dos a cuatro horas después de la administración de ciclofosfamida, las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos son máximas, tras lo cual se produce un rápido descenso de las concentraciones plasmáticas.

Eliminación

La vida media plasmática de la ciclofosfamida es de unas 4 a 8 horas en adultos y niños. No se conocen las semividas plasmáticas de los metabolitos activos.

Tras la administración intravenosa de altas dosis en el marco del trasplante alogénico de médula ósea, la concentración plasmática de la ciclofosfamida pura sigue una cinética lineal o de primer orden. En comparación con el tratamiento convencional con ciclofosfamida, se produce un aumento de los metabolitos inactivos, lo que indica una saturación de los sistemas enzimáticos activadores, pero no de las etapas del metabolismo que conducen a los metabolitos inactivos. Durante el curso de la terapia con dosis altas de ciclofosfamida durante varios días, hay una disminución de las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del compuesto madre, probablemente debido a la autoinducción de la actividad del metabolismo microsomal.

La ciclofosfamida y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de la ciclofosfamida es relativamente baja. Esto se demostró en estudios con ratones, cobayas, conejos y perros. El valor LD₅₀ después de una sola inyección i.v. fue de 160 mg/kg en la rata, 400 mg/kg en el ratón y en la cobaya, 130 mg/kg en el conejo y 400 mg/kg en el perro.

Toxicidad crónica

La administración crónica de dosis tóxicas provocó lesiones hepáticas que se manifestaron como degeneración grasa seguida de necrosis. La mucosa intestinal no se vio afectada. El umbral de los efectos hepatotóxicos fue de 100 mg/kg en el conejo y de 10 mg/kg en el perro.

Mutagenia y carcinogenia

Los efectos mutagénicos de la ciclofosfamida se han demostrado en diversas pruebas in vitro e in vivo. También se han observado aberraciones cromosómicas tras la administración de ciclofosfamida en humanos. Los efectos carcinogénicos de la ciclofosfamida se han demostrado en estudios con animales en ratas y ratones. En pacientes con madurez sexual, se deben tomar medidas anticonceptivas durante y al menos 6 meses después del final del tratamiento (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales).

Teratogenia

Los efectos teratogénicos de la ciclofosfamida se han demostrado en varios animales (ratones, ratas, conejos, monos rhesus y perros). La ciclofosfamida puede causar malformaciones en el esqueleto y en los tejidos, entre otras. La experiencia en humanos indica un mayor riesgo de malformaciones cuando se usa ciclofosfamida durante los primeros tres meses de embarazo. No existen estudios sobre posibles efectos a largo plazo en niños expuestos durante el segundo o tercer trimestre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro

6.2 Incompatibilidades

El alcohol bencílico aumenta la tasa de degradación de la ciclofosfamida.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la dilución:

Inyección directa:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C y 6 días entre 2°C y 8°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder las 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Para perfusión intravenosa

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C y 6 días a 2°C - 8°C cuando se diluye con solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,45%; 24 horas a 25°C y 36 horas a 2°C - 8°C cuando se diluye con solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg / ml); y 24 horas a 25°C y 36 horas a 2°C - 8°C cuando se diluye con cloruro de sodio al 0,9% p/v y glucosa al 5% p/v solución para perfusión.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederían las 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Diluyente	Conservación	
	Temperatura Ambiente	Refrigerado
Solución Diluida para Inyección Intravenosa Directa (20 mg/ml)		
Cloruro sódico 0,9 % Solución para Perfusión	hasta 24 horas	hasta 6 días
Soluciones Diluidas para Perfusión Intravenosa (2 mg/ml)		
Cloruro sódico 0,45 % Solución para Perfusión	hasta 24 horas	hasta 6 días
Glucosa 5% (50 mg/ml) Solución para Perfusión	hasta 24 horas	hasta 36 horas
Cloruro sódico 0,9 % p/v y Glucose 5% p/v Solución para Perfusión	hasta 24 horas	hasta 36 horas

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El vial de 1 ml de Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión está disponible en los siguientes tamaños de envase:

1, 6, 10 o 50 viales de vidrio tubular de tipo I transparente e incoloro de 2 ml que contienen 500 mg / ml de ciclofosfamida, cerrados con tapones de goma recubiertos de teflón y sellados con un sello rojo flip-off.

El vial de 2 ml de Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ml de concentrado para solución inyectable y para perfusión está disponible en los siguientes tamaños de envase:

1, 6, 10 o 50 viales de vidrio tubular de tipo I transparente e incoloro de 2 ml que contienen 1000 mg/2 ml de ciclofosfamida, cerrados con tapones de goma recubiertos de teflón y sellados con un sello gris flip off.

El vial de 4 ml de Ciclofosfamida Dr. Reddys 500 mg/ ml concentrado para solución inyectable y para perfusión está disponible en los siguientes tamaños de envase:

1, 6, 10 o 50 viales de vidrio tubular transparente incoloro de 5 ml de tipo I que contienen 2000 mg/4 ml de ciclofosfamida, cerrados con tapones de goma recubiertos de teflón y sellados con un sello violeta flip-off.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La elección del disolvente para reconstituir Ciclofosfamida Dr. Reddys, que contiene ciclofosfamida, depende de la vía de administración que se utilice.

Para inyección intravenosa directa

Extraiga la cantidad prescrita de Ciclofosfamida Dr. Reddys del vial con una jeringa y añada a la cantidad requerida de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% para obtener una concentración final de 20 mg / ml de ciclofosfamida.

Tabla 1: Dilución para inyección intravenosa directa

Dosis	Volumen de Concentrado de Ciclofosfamida Dr. Reddys a retirar	Diluir con cloruro de sodio al 0,9% hasta el volumen final	Concentración de ciclofosfamida
500 mg/ml	1 ml	25 ml	20 mg/ml
1000 mg/2 ml	2 ml	50 ml	
2000 mg/4 ml	4 ml	100 ml	

Para perfusión intravenosa

Extraiga la cantidad prescrita de Ciclofosfamida Dr. Reddys del vial con una jeringa y diluya Ciclofosfamida Dr. Reddys hasta una concentración mínima de 2 mg por ml con cualquiera de los siguientes diluyentes:

- Solución para perfusión de glucosa al 5% (50 mg/ml)
- Solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9% p/v y glucosa al 5% p/v
- Solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,45%

Tabla 2: Dilución para perfusión intravenosa

Dosis	Volumen de Concentrado de Ciclofosfamida Dr. Reddys a retirar	Diluir con diluyente hasta el volumen final	Concentración de ciclofosfamida
500 mg/ml	1 ml	250 ml	2 mg/ml
1000 mg/2 ml	2 ml	500 ml	
2000 mg/4 ml	4 ml	1000 ml	

La solución debe administrarse lo antes posible después de su reconstitución.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Ciclofosfamida Dr. Reddys no contiene ningún conservante antimicrobiano y, por lo tanto, se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Utilice una técnica aséptica.

Se debe revisar la normativa para el manejo de citostáticos en general al reconstituir o manipular ciclofosfamida. La reconstitución debe realizarse, en la medida de lo posible, en una cabina de seguridad de flujo de aire laminar. La persona que manipule el producto debe usar una máscara protectora y guantes protectores. En caso de derrames, el área debe enjuagarse bien con agua.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reddy Pharma Iberia, S.A.
Avda. Josep Tarradellas nº 38
08029 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021