

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciclofosfamida Seacross 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Ciclofosfamida Seacross 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Ciclofosfamida Seacross 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión contiene 534,5 mg de ciclofosfamida monohidrato equivalente a 500 mg de ciclofosfamida.

Cada vial de Ciclofosfamida Seacross 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión contiene 1.069,0 mg de ciclofosfamida monohidrato equivalente a 1.000 mg de ciclofosfamida.

Concentración tras reconstitución: 20 mg de ciclofosfamida (anhidra)/ml de solución (para los volúmenes de reconstitución, ver 6.6.)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.
Cristal blanco o polvo cristalino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ciclofosfamida se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en función de la indicación. Ciclofosfamida está indicada en el tratamiento de:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC).
- Leucemia linfocítica aguda (LLA).
- Como acondicionamiento para un trasplante de médula ósea, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena crónica y leucemia mielógena aguda, en combinación con la irradiación en todo el cuerpo o el busulfano.
- Linfoma 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.
- Neuroblastoma avanzado o metastásico.
- Enfermedades autoinmunes potencialmente mortales: formas progresivas graves de nefritis lúpica y granulomatosis de Wegener.

4.2 Posología y forma de administración

Ciclofosfamida solo debe ser utilizado por médicos experimentados en el uso de quimioterapia contra el cáncer. Ciclofosfamida solo se debe administrar cuando existan medios para una supervisión regular 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

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

En combinación con otros citostáticos de toxicidad similar, podría 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 perfundir cantidades adecuadas de líquido para forzar la diuresis con el fin de reducir el riesgo de toxicidad para el tracto urinario. Por lo tanto, ciclofosfamida se debe administrar por la mañana. Ver sección 4.4.

El médico tiene la responsabilidad de decidir el uso de ciclofosfamida de acuerdo a las directrices de tratamiento quirúrgico.

Las siguientes dosis se pueden considerar como directrices generales:

Tumores hematológicos y sólidos

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

Como preparación para un trasplante de médula ósea

2 días con 60 mg/kg o 4 días con 50 mg/kg de peso corporal inyectados por vía intravenosa.

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

Enfermedades autoinmunes

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la supervisión de toxicidades y la necesidad de ajuste de dosis debe reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal, cardíaca o de la función de otros órganos, y de las enfermedades concomitantes u otro tratamiento farmacológico en esta población.

Población pediátrica

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

Modificación de dosis debido a mielosupresión

Se debe determinar de forma habitual la cantidad de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Se recomienda ajustar la dosis, si es necesario, si los signos de mielosupresión son evidentes.

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

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

En el tratamiento combinado podría ser necesario considerar reducciones de dosis adicionales.

Forma de administración

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

Medidas a tomar antes de manipular o administrar el producto

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

La elección del disolvente para la reconstitución de este medicamento que contiene ciclofosfamida depende de la vía de administración que se vaya a utilizar.

Perfusión:

Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, este medicamento (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo agua para preparaciones inyectables estéril para inyección o cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

Ciclofosfamida reconstituida se debe diluir también en glucosa al 5 % o cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución para perfusión antes de la perfusión.

Inyección directa:

Si la solución se va a utilizar para inyección directa, este medicamento (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

Tenga en cuenta que ciclofosfamida solo reconstituida en cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable es adecuado para inyección en bolo.

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

Vía intravenosa

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

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

Para instrucciones sobre la reconstitución y dilución de este medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Ciclofosfamida está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a ciclofosfamida o cualquiera de sus metabolitos.
- Infecciones agudas.
- Aplasia de la médula ósea o depresión de la médula ósea antes del tratamiento.
- Infección tracto urinario.
- Toxicidad urotelial aguda tras quimioterapia citotóxica o radioterapia.
- Obstrucción del flujo urinario.
- Lactancia (ver sección 4.6).

Ciclofosfamida no se debe utilizar en el tratamiento de enfermedades no malignas, excepto para inmunosupresión en situaciones potencialmente mortales.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Reacciones anafilácticas, sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes

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

Mielosupresión, inmunosupresión, infecciones

El tratamiento con ciclofosfamida podría causar mielosupresión (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y supresión significativa de la respuesta inmunitaria, lo que puede dar lugar a infecciones graves y a veces mortales, sepsis y choque séptico. Las infecciones notificadas con ciclofosfamida incluyen neumonías, y también otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoarias y parasitarias.

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

Se requiere un estrecho control hematológico de todos los pacientes durante el tratamiento. Se deben comprobar los parámetros hematológicos antes de cada administración y de forma habitual durante el tratamiento. Podría ser necesario un control más frecuente si las cifras de leucocitos caen por debajo de 3.000 células/microlitro (células/mm³). Se recomienda ajuste de la dosis debido a mielosupresión (ver sección 4.2).

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

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

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

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

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

Tracto urinario y toxicidad renal

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

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

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

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

Se han descrito casos de hiponatremia asociada a un aumento del agua corporal, intoxicación aguda por agua y un síndrome semejante al SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética) en asociación con la administración de ciclofosfamida. Se han notificado desenlaces mortales.

Cardiotoxicidad, uso en pacientes con enfermedad cardíaca

Con el tratamiento con ciclofosfamida se han notificado casos de miocarditis y miopericarditis, que podrían ir acompañados de derrame pericárdico significativo y taponamiento cardíaco, y que han provocado insuficiencia cardíaca congestiva grave y a veces mortal. El estudio histopatológico ha puesto de manifiesto principalmente miocarditis hemorrágica. Se ha notificado hemopericardio secundario a miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdica. Se ha notificado toxicidad cardíaca aguda con dosis únicas de hasta 20 mg/kg de ciclofosfamida.

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

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

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

Toxicidad pulmonar

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

pulmonar. Se ha notificado toxicidad pulmonar que provoca insuficiencia respiratoria. Aunque la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a ciclofosfamida es baja, el pronóstico de los pacientes afectados es malo. Una manifestación tardía de neumonitis (más de 6 meses después del inicio de la administración de ciclofosfamida) parece asociarse a una mortalidad especialmente alta. Podría desarrollarse neumonitis incluso años después del tratamiento con ciclofosfamida. Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda después de una única dosis de ciclofosfamida.

Neoplasias malignas secundarias

Como sucede con cualquier otro tratamiento citotóxico, el tratamiento con ciclofosfamida implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas.

El riesgo de cáncer del tracto urinario, así como el de alteraciones mielodisplásicas, que progresan parcialmente a leucemias agudas, aumenta. Otras neoplasias malignas descritas después del uso de ciclofosfamida o pautas con ciclofosfamida incluyen linfomas, cáncer tiroideo y sarcomas.

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

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

Enfermedad veno-oclusiva hepática

Se ha notificado enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) en pacientes tratados con ciclofosfamida, principalmente los que reciben una pauta citorreductora en preparación para trasplante de médula ósea en combinación con irradiación en todo el cuerpo, busulfano u otros agentes (ver sección 4.5). Después del tratamiento citorreductor, se suele desarrollar síndrome clínico de 1 a 2 semanas después del trasplante y se caracteriza por aumento súbito de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis e hiperbilirrubinemia/ictericia. No obstante, también se ha descrito que la EVOH se desarrolla gradualmente en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras bajas de ciclofosfamida a largo plazo.

Como complicación de la EVOH, se puede desarrollar síndrome hepatorenal y fallo multiorgánico. Se han descrito desenlaces mortales de la EVOH asociada a ciclofosfamida. Los factores de riesgo que predisponen a un paciente a desarrollar EVOH incluyen trastornos preexistentes de la función hepática, radioterapia previa del abdomen y una baja puntuación funcional.

Se ha notificado 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

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

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento y un período de 6 meses después de su suspensión.

Los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un período de 3 meses después de su suspensión.

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

sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo (ver sección 4.6.).

Fertilidad

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

Alteración de la cicatrización de heridas

Ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

Precauciones

Alopecia

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

Náuseas y vómitos

La administración de ciclofosfamida puede provocar náuseas y vómitos. Se deben tener en cuenta las directrices vigentes sobre el uso de antieméticos para la prevención y la mejoría de las náuseas y los vómitos.

El consumo de alcohol podría incrementar las náuseas y los vómitos inducidos por ciclofosfamida.

Estomatitis

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

Administración paravenosa

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

En caso de administración paravenosa accidental de ciclofosfamida, es necesario detener la perfusión inmediatamente, se debe aspirar la solución de ciclofosfamida extravascular con la cánula colocada, y se deben aplicar otras medidas según proceda. A continuación la zona se debe lavar con suero fisiológico y el brazo o la pierna se deben colocar en reposo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave, una reducción de la eliminación renal podría incrementar los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos.

Esto podría dar lugar a una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la dosis en estos pacientes. Ver sección 4.2.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes sometidos a suprarrenalectomía

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

Uso en pacientes con Diabetes Mellitus

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

Uso en pacientes sometidos recientemente a cirugía

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Los pacientes que reciban estas combinaciones se deberán supervisar cuidadosamente para poder intervenir a tiempo si aparece algún signo de toxicidad. Los pacientes tratados con ciclofosfamida y agentes que reducen su activación se deben supervisar en relación con una posible reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de ajuste de la dosis.

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

- La reducción de la activación de ciclofosfamida podría alterar la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida. Las sustancias que retrasan la activación de ciclofosfamida incluyen:
 - Aprepitant.
 - Bupropión.
 - Busulfano: se ha notificado reducción de la eliminación de ciclofosfamida y prolongación de la semivida en pacientes que recibieron ciclofosfamida a dosis altas menos de 24 horas después de busulfano a dosis altas. Se ha notificado una mayor incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática y mucositis con la administración concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
 - Ciprofloxacino: al administrarlo antes del tratamiento con ciclofosfamida (para el acondicionamiento antes de trasplante de médula ósea), ciprofloxacino podría provocar regresión de la enfermedad subyacente.
 - Cloranfenicol.
 - Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol): se sabe que los antifúngicos azólicos inhiben las enzimas del citocromo P450. Se han descrito mayores cantidades de productos de degradación tóxicos de ciclofosfamida en combinación con itraconazol.
 - Inhibidores de CYP2B6 y CYP3A4 (nevirapina, ritonavir): su administración simultánea podría reducir la eficacia de ciclofosfamida.
 - Prasugrel.
 - Sulfonamidas, p. ej. sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfapiridina.
 - Tiotepa: se ha notificado una fuerte inhibición de la bioactivación de ciclofosfamida por tiotepa en pautas de quimioterapia a dosis altas al administrar tiotepa 1 hora antes que ciclofosfamida.

- Ondansetrón: se ha notificado una interacción farmacocinética entre ondansetrón y ciclofosfamida a dosis altas que ha provocado una reducción del AUC de ciclofosfamida.
- Pomelo (fruta o zumo), rifampicina, Hierba de San Juan: la administración simultánea con inductores o inhibidores de CYP3A4 puede reducir la eficacia o incrementar la toxicidad de ciclofosfamida.
- Se podría producir un incremento de la concentración de metabolitos citotóxicos con:
 - Alopurinol: se notificó un incremento de supresión de la médula ósea.
 - Azatioprina: aumentó el riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática).
 - Hidrato de cloral.
 - Cimetidina.
 - Disulfiram.
 - Gliceraldehído.
 - Inhibidores de proteasas: el uso concomitante de inhibidores de proteasas podría incrementar la concentración de metabolitos citotóxicos. Se observó que el uso de pautas basadas en inhibidores de proteasa se asociaba a una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (CDE) que el uso de una pauta basada en un ITINN. Se ha descrito una mayor incidencia de mucositis en el tratamiento combinado con ciclofosfamida (CDE) y saquinavir.
 - Inductores de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas humanas (p. ej., enzimas del citocromo P450): Debe tenerse en cuenta el potencial de inducción de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas en caso de tratamiento previo o concomitante con sustancias que inducen un aumento de la actividad de estas enzimas como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, Hierba de San Juan, benzodiazepinas y corticoesteroides.
 - Dabrafenib.

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

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

- Se podría producir un aumento de hematotoxicidad y/o inmunosupresión debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo
 - Inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden provocar leucopenia.
 - Natalizumab.
 - Paclitaxel: Se ha notificado un aumento de la hematotoxicidad al administrar ciclofosfamida después de la perfusión de paclitaxel.
 - Diuréticos tiazídicos (p. ej. hidroclorotiazida): Se notificó un incremento de supresión de la médula ósea.
 - Zidovudina.
 - Clozapina.
- Se podría producir un aumento de la cardiotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo
 - Antraciclinas.
 - Mitomicina.
 - Citarabina.
 - Pentostatina.
 - Radioterapia de la región cardiaca o irradiación de todo el cuerpo en combinación con dosis altas de ciclofosfamida.
 - Trastuzumab.
- Se podría producir un aumento de la toxicidad pulmonar debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo

- Amiodarona.
 - G-CSF, GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos): los casos descritos sugieren un mayor riesgo de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica que incluye ciclofosfamida y G-CSF o GM-CSF.
- Se podría producir un aumento de la nefrotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo
 - Anfotericina B.
 - Indometacina: se ha descrito intoxicación aguda por agua con el uso concomitante con indometacina.

Otras interacciones

- Alcohol

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

- Etanercept

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

- Metronidazol

Se ha notificado encefalopatía aguda en un paciente tratado con ciclofosfamida y metronidazol. No está clara la relación causal.

En un estudio en animales, la combinación de ciclofosfamida y metronidazol se asoció a un aumento de la toxicidad de ciclofosfamida.

- Tamoxifeno

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

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

- Bupropión

El metabolismo de ciclofosfamida por CYP2B6 podría inhibir el metabolismo de bupropión.

- Cumarinas

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

- Ciclosporina

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

- Relajantes musculares despolarizantes

El tratamiento con ciclofosfamida provoca una inhibición marcada y persistente de la actividad de colinesterasa. Se podría producir apnea prolongada con relajantes musculares despolarizantes concurrentes

(p. ej. succinilcolina, suxametonio) como resultado del nivel reducido de pseudocolinesterasa. Si se ha tratado al paciente con ciclofosfamida en los 10 días anteriores a la anestesia general, es necesario informar al anestesista.

- Digoxina, acetildigoxina beta

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

- Vacunas

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

- Verapamilo

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

- Derivados de sulfonilureas

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las niñas tratadas con ciclofosfamida durante la prepubescencia generalmente desarrollan los caracteres sexuales secundarios con normalidad y tienen menstruaciones regulares.

Las niñas tratadas con ciclofosfamida durante la prepubescencia han podido concebir hijos con posterioridad.

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento y un período de 6 meses después de su suspensión.

Los hombres no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un período de 3 meses después de su suspensión.

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

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de ciclofosfamida en mujeres embarazadas. Existen informes de múltiples aberraciones congénitas graves después del uso durante el primer trimestre.

Los estudios realizados en animales han mostrado teratogenicidad y otras toxicidades reproductivas (ver sección 5.3).

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

Ciclofosfamida interfiere en la ovogénesis y espermatogénesis. Podría provocar esterilidad en ambos sexos. En mujeres ciclofosfamida podría provocar amenorrea transitoria o permanente, y oligospermia o azoospermia en niños tratados con ciclofosfamida durante la prepubescencia. Los hombres tratados con ciclofosfamida podrían desarrollar oligospermia o azoospermia. Antes del tratamiento de hombres con ciclofosfamida, se les debe informar de la posibilidad de almacenar y conservar los espermatozoides viables antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

Clasificación por órganos y sistemas	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Neoplasias, benignas y malignas e inespecíficas (incl quistes y pólipos)	Leucemia aguda ³ Síndrome mielodisplásico Neoplasias malignas secundarias Cáncer de vejiga Cáncer de uréter Síndrome de lisis tumoral Linfoma no hodgkiniano Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal	Raras Raras Raras Raras Raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

	Cáncer tiroideo Neoplasia	Frecuencia no conocida Frecuencia 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 Reducción de hemoglobina	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacciones de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras
Trastornos endocrinos	SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética) Intoxicación por agua	Raras Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Hiperglucemia Hipoglucemia	Poco frecuentes Raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Trastorno de la visión Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Raras Raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Acúfenos Discapacidad auditiva	Poco frecuentes Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Miocardopatía	Poco frecuentes

	<p>Miocarditis</p> <p>Insuficiencia cardíaca ⁸</p> <p>Taquicardia</p> <p>Arritmia ventricular</p> <p>Arritmia supraventricular</p> <p>Fibrilación ventricular</p> <p>Angina</p> <p>Infarto de miocardio</p> <p>Pericarditis</p> <p>Fibrilación auricular</p> <p>Taquicardia ventricular</p> <p>Choque cardiógeno</p> <p>Derrame pericárdico</p> <p>Bradycardia</p> <p>Palpitaciones</p> <p>Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma</p> <p>Hemorragia miocárdica</p> <p>Insuficiencia cardíaca congestiva</p> <p>Insuficiencia ventricular izquierda</p> <p>Disfunción ventricular izquierda</p> <p>Carditis</p> <p>Disminución de la fracción de eyección</p>	<p>Poco frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Poco frecuentes</p> <p>Raras</p> <p>Raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Frecuencia no conocida</p>
Trastornos vasculares	<p>Rubefacción</p> <p>Hemorragias</p> <p>Tromboembolia</p> <p>Hipertensión</p> <p>Hipotensión</p> <p>Embolia pulmonar</p> <p>Trombosis venosa</p> <p>Vasculitis</p> <p>Isquemia periférica</p> <p>Acaloramiento</p> <p>Disminución de la presión arterial</p>	<p>Poco frecuentes</p> <p>Raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Muy raras</p> <p>Frecuencia no conocida</p>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos ^{8,9}	<p>Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)</p> <p>Fibrosis intersticial pulmonar crónica</p> <p>Edema pulmonar</p> <p>Broncoespasmo</p> <p>Disnea</p> <p>Hipoxia</p> <p>Tos</p> <p>Congestión nasal</p> <p>Dolor orofaríngeo</p> <p>Rinorrea</p> <p>Estornudos</p> <p>Enfermedad pulmonar veno-oclusiva</p>	<p>Muy raras</p> <p>Frecuencia no conocida</p> <p>Frecuencia no conocida</p> <p>Frecuencia no conocida</p> <p>Frecuencia no conocida</p>

	<p>Bronquiolitis obliterante Alveolitis alérgica Neumonitis Derrame pleural Insuficiencia respiratoria Neumonía organizativa Dificultad respiratoria Hipertensión pulmonar</p>	<p>Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida</p>
Trastornos gastrointestinales	<p>Inflamación mucosa Enterocolitis hemorrágica Pancreatitis aguda Ascitis Estomatitis Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal Inflamación de la glándula parótida Hemorragia gastrointestinal Inflamación de ciego Colitis Enteritis Molestias abdominales</p>	<p>Frecuentes Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida</p>
Trastornos hepatobiliares	<p>Función hepática anormal Hepatitis Enfermedad veno-oclusiva hepática Hepatomegalia Ictericia Hepatitis colestásica Hepatotoxicidad¹⁰ Hepatitis citolítica Colestasis</p>	<p>Frecuentes Raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p>Alopecia¹¹ Exantema Dermatitis Decoloración ungueal Decoloración de la piel¹² Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Eritema por radiación Prurito (incluyendo picor debido a inflamación) Eritema multiforme Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) Urticaria</p>	<p>Muy frecuentes Raras Raras Raras Raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida</p>

	Eritema Hinchazón facial Hiperhidrosis Erupción cutánea tóxica Ampolla Trastorno ungueal	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rabdomiólisis Calambres Esclerodermia Espasmos musculares Mialgia Artralgia	Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Cistitis Microhematuria Cistitis hemorrágica Macrohematuria Hemorragia suburetral Edema de la pared vesical Fibrosis y esclerosis vesical Discapacidad renal Insuficiencia renal Creatinina elevada en sangre Necrosis tubular renal Trastorno tubular renal Nefropatía tóxica Ureteritis hemorrágica Contractura vesical Diabetes insípida nefrógena Células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas Nitrógeno ureico elevado en sangre Necrosis vesical	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Parto prematuro	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno de la espermatogénesis Trastorno de la ovulación (raramente irreversible) Amenorrea ¹³ Azoospermia/aspermia ¹³ Oligospermia ¹³ Esterilidad Insuficiencia ovárica Oligomenorrea Atrofia testicular Trastorno ovárico Disminución de estrógenos en sangre Aumento de la gonadotropina en	Frecuentes Poco frecuentes Raras Raras Raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

	sangre	Frecuencia no conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muerte intrauterina Malformación fetal Retraso del crecimiento fetal Daño fetal Efecto cardiógeno sobre la progenie	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Escalofríos Astenia Malestar Dolor torácico Dolor de cabeza Fallo multiorgánico Reacción en el punto de inyección y perfusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, inflamación, eritema) Deterioro físico general Enfermedad gripal Pirexia Edema Dolor Fatiga	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre Proteína C reactiva aumentada Cambios en el ECG Reducción de la FEVI Aumento de peso Niveles reducidos de hormonas sexuales femeninas Reducción del nivel de estrógenos en sangre Aumento del nivel de gonadotropina en sangre	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras Poco frecuentes Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

¹ Riesgo incrementado de neumonías y aumento de su gravedad (incluyendo desenlaces mortales), otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoarias y parasitarias; reactivación de infecciones latentes, incluyendo hepatitis vírica, tuberculosis, virus JC con leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo desenlaces mortales), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zóster, *Strongyloides*, sepsis y choque séptico (incluyendo desenlaces mortales).

² Incluyendo desenlaces mortales.

³ Incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda.

⁴ Se manifiesta como insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, granulocitopenia, trombocitopenia (complicada por hemorragia), leucopenia, anemia.

⁵ Se manifiesta como mielopatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia, disestesia, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia, hipogeusia, parosmia.

⁶ Se manifiesta como dolor de cabeza, alteración de la función mental, convulsiones y anomalías de la visión que van de visión borrosa a pérdida de visión.

⁷ Se observa en conexión con una reacción alérgica.

⁸ Incluyendo desenlaces mortales.

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

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

¹¹ Podría progresar a calvicie.

¹² De las palmas y los talones.

¹³ Persistente.

Observación

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

Notificación de sospechas de 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 una sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidades dependientes de la dosis como mielosupresión, toxicidad urinaria, cardiotoxicidad (incluyendo insuficiencia cardíaca), enfermedad veno-oclusiva hepática y estomatitis. Ver sección 4.4.

Los pacientes que hayan recibido una sobredosis se deberán supervisar cuidadosamente para detectar el desarrollo de toxicidades, y hematotoxicidad en particular.

No existe un antídoto específico para una sobredosis de ciclofosfamida.

Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables. Por lo tanto, está indicada hemodiálisis rápida al tratar cualquier sobredosis o intoxicación accidental o con intención de suicidio.

La sobredosis se debe tratar con medidas de apoyo, incluyendo tratamiento avanzado apropiado para cualquier infección concurrente, mielosupresión u otra toxicidad, en caso de que se produzca.

La profilaxis de la cistitis con Mesna puede contribuir a evitar o reducir los efectos de toxicidad urinaria en caso de sobredosis con ciclofosfamida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Agentes antineoplásicos.

Agentes alquilantes. Análogos de la mostaza nitrogenada.

Código ATC: L01AA01.

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

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

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

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

Ciclofosfamida y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de ciclofosfamida es relativamente baja. Esto se demostró en estudios en ratones, cobayas, conejos y perros.

Toxicidad crónica

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

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Los efectos mutagénicos de ciclofosfamida se han demostrado en varios ensayos *in vitro e in vivo*. También se han observado aberraciones cromosómicas después de la administración de ciclofosfamida en seres humanos. Los efectos carcinogénicos de ciclofosfamida se han demostrado en estudios con animales en ratas y ratones.

Teratogenicidad

Se han demostrado *efectos teratogénicos* de ciclofosfamida en varios animales (ratones, ratas, conejos, monos rhesus y perros). Ciclofosfamida puede provocar malformaciones esqueléticas, tisulares y de otros tipos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años

Tras reconstitución/dilución:

Se ha demostrado estabilidad química y física durante 24 horas a 2°C - 8°C, tanto para la solución reconstituida como para la solución diluida.

Desde el punto de vista microbiológico, se debe usar de inmediato la solución reconstituida y diluida, a no ser que la reconstitución se haya llevado a cabo bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución o dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio incoloro tipo I de 50 ml, sellado con tapón de caucho butílico y cierre abatible de aluminio con botón de plástico polipropileno color rojo, que contiene 500 mg de ciclofosfamida.

Frasco de vidrio incoloro tipo I de 100 ml, sellado con tapón de caucho butílico y cierre abatible de aluminio con botón de plástico polipropileno color verde, que contiene 1.000 mg de ciclofosfamida.

Cada envase contiene un vial de este medicamento.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para la reconstitución se deben añadir 5 ml de disolvente por cada 100 mg de ciclofosfamida.

La elección del diluyente para la reconstitución de este medicamento que contiene ciclofosfamida depende de la ruta de administración a utilizar.

Inyección directa:

Si la solución se va a utilizar para inyección directa, este medicamento (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable.

Perfusión:

Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, este medicamento (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo agua estéril para inyección o cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución para perfusión.

Se añaden las siguientes cantidades de agua para inyección o cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución inyectable, a los viales que contienen Ciclofosfamida Seacross polvo para solución inyectable y para perfusión:

Vial de 500 mg: 25 ml

Vial de 1.000 mg: 50 ml

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

Después de la reconstitución la solución es límpida y de aspecto incoloro a amarillo claro. Por favor verifique la ampolla antes de seguir utilizándola. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes.

Perfusión:

Este medicamento reconstituido se debe diluir también en glucosa al 5 % o cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) de solución para perfusión antes de la perfusión, la solución debe diluirse hasta una concentración mínima de 2 mg por ml.

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

La *ciclofosfamida fundida* es un líquido viscoso *límpido* o amarillento (normalmente en forma de gotas en los viales correspondientes). Los viales para inyección que contienen ciclofosfamida fundida no se pueden utilizar.

Eliminación

Este medicamento es para un solo uso.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seacross Pharma (Europe) Limited
POD 13, The Old Station House
15A Main Street, Blackrock
Dublín, A94 T8P8
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ciclofosfamida Seacross 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG. 90.200
Ciclofosfamida Seacross 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG. 90.201

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

Marzo 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>