

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciclofosfamida Accord 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Concentración tras la reconstitución: solución de 20 mg de ciclofosfamida (anhidra)/ml (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

Polvo o pasta blanca liofilizada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Ciclofosfamida Accord solo debe utilizarse por médicos con experiencia en el uso de quimioterapia contra el cáncer.

Ciclofosfamida Accord solo debe administrarse cuando existan instalaciones para el control regular de los parámetros clínicos, bioquímicos y hematológicos antes, durante y después de la administración y bajo la supervisión de un especialista en oncología.

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.

Puede considerarse 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 o inmediatamente después de la administración, deben ingerirse o infundirse 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 Accord debe administrarse por las mañanas. Ver sección 4.4.

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

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

Tumores hematológicos y sólidos

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

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 las secciones 4.4 y 4.5).

Enfermedades autoinmunes

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

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática grave puede asociarse a una menor activación de la ciclofosfamida. Esto puede alterar la eficacia del tratamiento con Ciclofosfamida Accord y debe tenerse en cuenta al seleccionar la dosis y estimar la respuesta al medicamento. (Ver sección 4.4).

La dosis debe también 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 a 5 mg/100 ml (= 0,053 a 0,086 mmol/l).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia 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 4.4). 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 dependiendo del sistema de diálisis que se utilice. En los pacientes que requieren diálisis, debe considerarse un intervalo coherente entre los ciclos de diálisis y la administración de Ciclofosfamida Accord. Ver sección 4.4.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Modificación de la dosis debido a la mielosupresión

Durante el tratamiento con ciclofosfamida debe realizarse habitualmente un recuento de leucocitos y plaquetas. Se recomienda ajustar la dosis, caso de ser necesario, si se hacen evidentes los signos de mielosupresión.

Consulte la tabla siguiente. El sedimento urinario también debe controlarse habitualmente para detectar la presencia de eritrocitos.

Recuento de leucocitos [microlitro]	Recuento de plaquetas [microlitro]	Posología
más de 4000	más de 100.000	100 % de la dosis prevista
2.500 - 4000	50.000 - 100.000	50 % de la dosis prevista
menos de 2.500	menos de 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

La ciclofosfamida es inerte hasta que es activada por las enzimas del hígado. Sin embargo, como con todos los agentes citotóxicos, se recomienda que la reconstitución sea llevada a cabo por personal formado, en un área designada.

Medidas a tomar antes de manipular o administrar el producto

Las personas que manipulen el preparado deben usar guantes de protección. Se debe tener cuidado para evitar que el material salpique los ojos. El material no debe ser manipulado por mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Uso intravenoso

La elección del disolvente para reconstituir Ciclofosfamida Accord depende de la vía de administración que se vaya a utilizar.

Perfusión:

La administración intravenosa debe realizarse preferentemente en forma de perfusión.

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

El Ciclofosfamida Accord reconstituido debe diluirse aún más en dextrosa 50 mg/ml (5 %) o en solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.

Inyección directa:

Si la solución se va a utilizar para inyección directa, Ciclofosfamida Accord se reconstituye añadiendo solución estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %). Tenga en cuenta que solo Ciclofosfamida Accord reconstituido en solución estéril de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) es adecuado para la inyección en bolo.

Ciclofosfamida Accord reconstituido en agua es hipotónico y no debe inyectarse directamente.

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

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 en el cuero cabelludo), la ciclofosfamida debe inyectarse o infundirse muy lentamente. La duración de la perfusión (que va de 30 minutos a 2 horas) debe ser apropiada para el volumen y el tipo de líquido portador que se infundirá.

Antes de su uso intravenoso, la sustancia debe estar completamente disuelta.

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

4.3 Contraindicaciones

Ciclofosfamida Accord no debe prescribirse a los pacientes en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a la ciclofosfamida, a sus metabolitos o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1;
- infecciones agudas;
- aplasia de la médula ósea o depresión de la médula ósea antes del tratamiento;
- infección urinaria;
- toxicidad urotelial aguda tras quimioterapia citotóxica o radioterapia;
- obstrucción del flujo urinario.
- lactancia (ver sección 4.6)

Ciclofosfamida Accord no debe utilizarse 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 (EVOH)

Se ha notificado enfermedad venooclusiva hepática 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 espermatozoide 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 Accord y debe tenerse en cuenta al seleccionar la dosis y estimar la respuesta al medicamento. Ver sección 4.2. Debido al efecto porfirógeno 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.

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.
 - Inductores de enzimas microsomales 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 microsomales hepáticas y extrahepáticas, como la rifampicina, el fenobarbital, la carbamazepina, la fenitoína, la hierba de San Juan, las benzodiazepinas y los corticosteroides.
 - 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.
 - 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 los caracteres sexuales secundarios con normalidad y tienen menstruaciones normales.

Las niñas tratadas con ciclofosfamida durante la prepubertad han concebido posteriormente.

Las niñas tratadas con ciclofosfamida que conservan la función ovárica después de completar el tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar una 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 los 12 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.

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

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

Embarazo

Existen muy pocos datos acerca del uso de la ciclofosfamida en mujeres embarazadas. Existen informes de graves aberraciones congénitas múltiples tras su 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 los informes de casos humanos, los estudios en animales y el mecanismo de acción de la ciclofosfamida, no se recomienda su uso durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre.

Debe sopesarse en cada caso individual el beneficio potencial del tratamiento frente al posible riesgo para el feto.

Lactancia

La ciclofosfamida se excreta en la leche materna. Se ha observado neutropenia, trombocitopenia, hemoglobina baja y diarrea en niños cuyas madres fueron tratadas con ciclofosfamida y continuaron con la lactancia. La lactancia materna no está permitida durante el tratamiento con ciclofosfamida (ver sección 4.3).

Fertilidad

La ciclofosfamida interfiere en la ovogénesis y la espermatogénesis. Podría causar esterilidad en ambos sexos. En las mujeres, la ciclofosfamida puede causar amenorrea transitoria o permanente, y oligospermia o azospermia en los niños tratados con ciclofosfamida durante la prepubertad. 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 los espermatozoides viables recolectados antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes podrían experimentar efectos adversos durante el tratamiento con ciclofosfamida (incluidas náuseas, vómitos, mareos, visión borrosa y alteraciones visuales) que podrían afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La decisión de si el paciente puede conducir o utilizar máquinas debe ser tomada por el médico de forma individual.

Se desconoce si este medicamento tiene efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto no conduzca ni utilice maquinaria hasta comprobar como tolera este medicamento.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas a continuación procede de los ensayos clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la convención siguiente: 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 ($< 1/10.000$), no se conocen.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes : infecciones¹

Poco frecuentes: neumonía², sepsis¹

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)

Raras : leucemia aguda³, mielodisplásica

síndrome, neoplasias secundarias, cáncer de vejiga, cáncer ureteral

Muy raras : síndrome de lisis tumoral

No se conocen : linfoma no Hodgkin, sarcoma, carcinoma de células renales, cáncer de pelvis renal, cáncer de tiroides

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes : mielosupresión⁴, leucopenia, neutropenia

Frecuentes : neutropenia febril

Poco frecuentes : trombocitopenia, anemia

Muy raras : coagulación intravascular diseminada, síndrome urémico hemolítico

No se conocen : agranulocitosis, linfopenia, disminución de la hemoglobina

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes : inmunosupresión

Poco frecuentes : reacción anafiláctica/anafilactoide, reacción de hipersensibilidad

Muy raras : choque anafiláctico

Trastornos endocrinos

Raras : SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes : anorexia

Raras : deshidratación

Muy raras : hiponatremia

No se conocen : aumento de la glucosa en sangre, disminución de la glucosa en sangre

Trastornos psiquiátricos

Muy raras : estado de confusión

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes : neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia

Raras : convulsiones, mareos

Muy raras : disgeusia, hipogeusia, parestesia

No se conocen : neurotoxicidad⁵, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible⁶, encefalopatía

Trastornos oculares

Raras : visión borrosa

Muy raras : deterioro visual, conjuntivitis, edema ocular⁷

No se conocen : aumento del lagrimeo

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes : sordera

No se conocen : acúfenos

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes : insuficiencia cardíaca⁸, cardiomiopatía, miocarditis, taquicardia

Raras : arritmia ventricular, arritmia supraventricular

Muy raras : fibrilación ventricular, angina de pecho, infarto de miocardio, pericarditis, fibrilación auricular

No se conocen : taquicardia ventricular, choque cardiogénico, derrame pericárdico, palpitaciones, bradicardia, prolongación del QT del electrocardiograma.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: rubefacción

Raras : hemorragia

Muy raras : tromboembolismo, hipertensión, hipotensión

No se conocen : embolia pulmonar, trombosis venosa, vasculitis, isquemia periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos^{8,9}

Muy raras : síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis intersticial pulmonar crónica, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, hipoxia, tos

No se conocen : enfermedad venooclusiva pulmonar, alveolitis alérgica, neumonitis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, rinorrea, estornudos, bronquiolitis obliterante, derrame pleural

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes : inflamación de las mucosas

Muy raras : enterocolitis hemorrágica, pancreatitis aguda, ascitis, estomatitis, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas

No se conocen : hemorragia gastrointestinal, tiflitis, colitis, enteritis, dolor abdominal, inflamación de las glándulas salivales parótidas

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes : función hepática anormal

Raras : hepatitis

Muy raras : enfermedad venooclusiva hepática, hepatomegalia, ictericia

No se conocen : hepatitis colestática, hepatotoxicidad¹⁰

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes : alopecia¹¹

Raras : erupción, dermatitis, decoloración de las uñas, decoloración de la piel¹²

Muy raras : síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema por radiación, prurito (incluido prurito inflamatorio)

No se conocen : *eritema multiforme*, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie), urticaria, eritema, hinchazón facial, hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raras : rabdomiólisis, calambres

No se conocen : esclerodermia, espasmos musculares, mialgia, artralgia

Trastornos renales y del tracto urinario

Muy frecuentes : cistitis, microhematuria

Frecuentes : cistitis hemorrágica, macrohematuria

Muy raras : hemorragia suburetral, edema de la pared vesical, fibrosis y esclerosis vesical, insuficiencia renal, aumento de la creatinina en sangre, necrosis tubular renal.

No se conocen : trastorno tubular renal, nefropatía tóxica, uretritis hemorrágica, contractura vesical, diabetes insípida nefrogénica, células epiteliales atípicas de la vejiga urinaria, aumento del nitrógeno ureico en sangre

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

No se conocen : parto prematuro

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes : deterioro de la espermatogénesis

Poco frecuentes: trastorno de la ovulación (raramente irreversible)
Raras : amenorrea¹³, azoospermia/asperima¹³, oligospermia¹³
No se conocen : infertilidad, fallo ovárico, oligomenorrea, atrofia testicular

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

No se conocen : muerte intrauterina, malformación fetal, retraso del crecimiento fetal, toxicidad fetal
Efecto cancerígeno en la descendencia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes : fiebre
Frecuentes : escalofríos, astenia, malestar general
Raras : dolor torácico
Muy raras : cefalea, dolor, fallo multiorgánico, reacciones en el lugar de la inyección/perfusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, hinchazón, eritema)

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes : aumento de la deshidrogenasa láctica en sangre, aumento de la proteína C reactiva, cambios en el ECG, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), niveles más bajos de hormonas sexuales femeninas
Muy raras : aumento de peso
No se conocen : disminución del nivel de estrógenos en sangre, aumento del nivel de gonadotropinas en sangre

¹Aumento del riesgo y de la gravedad de las neumonías (incluidos desenlaces mortales), otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoarias y parasitarias; reactivación de infecciones latentes, incluida hepatitis vírica, tuberculosis, virus JC con leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluidos desenlaces mortales), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, estrongiloides, sepsis y choque séptico (incluidos desenlaces mortales).

²Incluidos desenlaces mortales.

³Incluye leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda.

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

⁵Manifestada como mielopatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia, disestesia, hipoestesia, parestesia, temblores, disgeusia, hipogeusia, parosmia.

⁶Manifestada como cefalea, alteración del funcionamiento mental, convulsiones y visión anormal desde la borrosidad hasta la pérdida de visión.

⁷Se observa en relación con una reacción alérgica.

⁸Incluidos desenlaces mortales.

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

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

¹¹Puede evolucionar hacia la calvicie.

¹²De las palmas de las manos y los talones.

¹³Persistente.

Observación:

Ciertas complicaciones, como los tromboembolismos, la coagulación intravascular diseminada y el 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 Accord.

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: 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 depende totalmente 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 posee un efecto inhibitorio sobre los linfocitos B, los linfocitos T cooperadores (CD4+) y, en menor medida, sobre los linfocitos T citotóxicos (CD8+). Además, se supone que la ciclofosfamida tiene un efecto inhibitorio sobre el supresor que regula los anticuerpos de la clase 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.

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.

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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

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.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en el uso de la solución reconstituida (concentración de 20 mg/ml) y de la solución diluida (concentración de 2 mg/ml) durante 48 horas a entre 2 y 8 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la medicina debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y, en general, no deben ser superiores a 24 horas a 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

Conservar en nevera (entre 2 y 8 °C).

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución o dilución de Ciclofosfamida Accord, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ciclofosfamida Accord 1.000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión

Ciclofosfamida Accord se envasa en un vial de vidrio transparente moldeado tipo I de 50 ml con un tapón de caucho de clorobutilo de color gris westar y precinto de aluminio flip-off.

Envase de 1 vial

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Si los viales se conservan a una temperatura superior a la recomendada, el principio activo ciclofosfamida podría derretirse. Los viales que contienen ciclofosfamida derretida pueden reconocerse visualmente. La ciclofosfamida es un polvo blanco. La ciclofosfamida derretida es un líquido viscoso transparente o amarillento (normalmente se encuentra en forma de gotas en los viales afectados). Los viales con contenido derretido no deben utilizarse.

La ciclofosfamida es un agente citostático. Por lo tanto, la preparación y la manipulación de Ciclofosfamida Accord deben llevarse a cabo siempre de acuerdo con las precauciones de seguridad para la manipulación de agentes citotóxicos.

El medicamento no debe ser manipulado por mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

La reconstitución debe llevarse a cabo, en la medida de lo posible, en una cabina de seguridad con flujo de aire laminar. La persona que manipule el producto debe usar una mascarilla protectora y guantes de protección. En caso de derrames, la zona debe enjuagarse a fondo con agua.

Durante la inyección del disolvente en el vial se crea una presión anormalmente alta que desaparece al introducir una segunda aguja estéril a través del tapón de caucho del vial. El polvo se disuelve fácilmente cuando se agita bien el vial para obtener una solución transparente. Si el polvo no se disuelve de inmediato, se recomienda dejar reposar la solución durante unos minutos.

La solución se administra lo antes posible después de la preparación.

Polvo para solución inyectable

Por cada 100 mg de ciclofosfamida debe añadirse 5 ml de disolvente para su reconstitución.

Para inyección intravenosa directa

Reconstituir la ciclofosfamida solo con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) utilizando los volúmenes indicados a continuación en la tabla 1. Agitar suavemente el vial para que el medicamento se disuelva por completo. No utilizar agua estéril para inyección, ya que esto dará lugar a una solución hipotónica que no debe inyectarse directamente.

Concentración	Volumen de Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)	Concentración de ciclofosfamida
1.000 mg	50 ml	20 mg/ml

Para perfusión intravenosa

Reconstituir la ciclofosfamida utilizando una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) o agua estéril para inyección con el volumen de disolvente que se indica en la tabla 2. Añadir el disolvente al vial y agitar suavemente para disolver completamente el medicamento.

Concentración	Volumen de disolvente	Concentración de ciclofosfamida
1.000 mg	50 ml	20 mg/ml

Dilución de la ciclofosfamida reconstituída

Diluir aún más la solución de ciclofosfamida reconstituída hasta una concentración mínima de 2 mg por ml con uno de los siguientes disolventes:

- Solución inyectable de dextrosa 50 mg/ml (5 %)
- Inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %)

Los viales vacíos o los materiales (jeringas, agujas, etc.) que se hayan utilizado para la reconstitución y la administración deben eliminarse de conformidad con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edificio Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/ 2021