

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ciclofosfamida Hikma 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Ciclofosfamida Hikma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Ciclofosfamida Hikma 1 000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Ciclofosfamida Hikma 2 000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Ciclofosfamida Hikma 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG contiene 213,8 mg de ciclofosfamida monohidrato, equivalentes a 200 mg de ciclofosfamida.

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

Cada vial de Ciclofosfamida Hikma 1 000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG contiene 1 069 mg de ciclofosfamida monohidrato, equivalentes a 1 000 mg de ciclofosfamida.

Cada vial de Ciclofosfamida Hikma 2 000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG contiene 2 138 mg de ciclofosfamida monohidrato, equivalentes a 2 000 mg de ciclofosfamida.

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.
Polvo blanco cristalino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ciclofosfamida puede ser usada en monoterapia o en combinación con otros agentes dentro de un régimen de quimioterapia combinada, dependiendo de la indicación. Ciclofosfamida está indicada en el tratamiento de:

- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Como inmunosupresor en trasplantes de médula ósea, en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda, en combinación con irradiación de todo el cuerpo o busulfano.
- Linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple.
- Carcinoma metastásico de ovario y carcinoma de mama
- Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.
- Sarcoma de Ewing
- Carcinoma microcítico de pulmón
- Neuroblastoma avanzado o metastásico
- En enfermedades autoinmunes como: formas progresivas graves del LES (nefritis lúpica) y granulomatosis de Wegener.

4.2 Posología y forma de administración

Ciclofosfamida debe ser administrado exclusivamente por médicos que tengan experiencia en quimioterapia antineoplásica. Ciclofosfamida debe ser administrado solamente donde haya instalaciones para el seguimiento periódico de los parámetros clínicos, bioquímicos y hematológicos antes, durante y después de la administración y bajo la dirección de un servicio especialista en oncología.

Posología

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

En combinación con otros cistostáticos de toxicidad similar, puede requerirse una reducción de la dosis o una ampliación de los intervalos sin tratamiento

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

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

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

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

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

Tumores hematológicos y sólidos

a. Para el tratamiento diario:

3-6 mg / kg de peso corporal (= 120-240 mg/m² de superficie corporal), inyectado por vía intravenosa

b. Para tratamiento intermitente:

10-15 mg / kg de peso corporal (= 400-600 mg/m² de superficie corporal), inyectados por vía intravenosa, con intervalos sin tratamiento de 2 a 5 días.

c. Para el tratamiento intermitente de dosis alta:

20-40 mg / kg de peso corporal (= 800-1 600 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 60 mg /kg o 4 días 50 mg /kg de peso corporal inyectados por vía intravenosa.

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

Enfermedades autoinmunes

Al mes 500 – 1 000 mg/m² de superficie corporal.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática grave puede estar asociada con una disminución de la activación de ciclofosfamida. Esto puede alterar la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida y debe tenerse en cuenta al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada. (Ver sección 4.4). La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda una reducción de la dosis del 25% en pacientes con concentraciones de bilirrubina sérica de 3,1 - 5 mg /100 ml (= 0,053 - 0,086 mmol / l).

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Modificación de la dosis debido a mielosupresión

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

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

Recuento de leucocitos/ μ l	Recuento de plaquetas/ μ l	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 decidan individualmente

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

Forma de administración

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

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

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

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

Perfusión

Para la perfusión, la ciclofosfamida debe ser reconstituida con agua para preparaciones inyectables o con una solución salina fisiológica (cloruro de sodio al 0,9%) y perfundirse en las soluciones intravenosas recomendadas.

La ciclofosfamida reconstituida debe diluirse aún más en solución para perfusión de dextrosa al 5% o solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9% antes de la perfusión.

Inyección directa

Si se inyecta directamente, Ciclofosfamida Hikma se reconstituye añadiendo una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

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

Ciclofosfamida Hikma reconstituida en agua para preparaciones inyectables, es hipotónico y no debe ser inyectado directamente.

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

Uso intravenoso

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

Para reducir la probabilidad de reacciones adversas que parecen ser dependientes de la velocidad de administración (por ejemplo, hinchazón facial, dolor de cabeza, congestión nasal, quemazón del cuero cabelludo), Ciclofosfamida debe ser inyectado o perfundido muy lentamente. La duración de la perfusión también debe ser la apropiada para el tipo de solución y volumen en el que se disolverá el medicamento (normalmente de 30 minutos a 2 horas).

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

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

4.3 Contraindicaciones

Ciclofosfamida esta contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a ciclofosfamida o a cualquiera de sus metabolitos.
- Infecciones activas.
- Con aplasia aguda de médula ósea o disfunción de la médula ósea.
- Infecciones del tracto urinario.
- Toxicidad urotelial aguda por la quimioterapia citotóxica o radioterapia.
- Obstrucciones urinarias.
- Lactancia (ver sección 4.6).

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 una supresión significativa de la respuesta inmunitaria, lo que puede dar lugar a infecciones graves, 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 en 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 del recuento de leucocitos y trombocitos se suelen alcanzar en las semanas 1 y 2 de tratamiento. La médula ósea se recupera con relativa rapidez 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.

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

Toxicidad renal y del tracto urinario

Se han notificado casos de 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 requerir la interrupción del tratamiento. Se han notificado casos de urotoxicidad con desenlaces mortales.

Se puede producir urotoxicidad 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. El tratamiento anterior o concomitante con radioterapia o busulfano podría aumentar el riesgo de desarrollo de cistitis hemorrágica inducida por

ciclofosfamida. La cistitis no es, en general, 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 sedimento otros signos 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 los pacientes vacíen la vejiga a intervalos regulares. 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, incluyendo necrosis tubular renal.

Se ha notificado casos de hiponatremia asociada a un aumento del agua corporal, intoxicación hídrica aguda 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

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 examen histopatológico ha puesto de manifiesto principalmente miocarditis hemorrágica. Se ha notificado hemopericardio secundario a la miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdica. Se ha notificado toxicidad cardíaca aguda con dosis únicas de hasta 20 mg/kg de ciclofosfamida.

Tras la exposición a pautas de tratamiento que incluían ciclofosfamida, se han notificado arritmias supraventriculares (incluyendo fibrilación y aleteo 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 puede aumentar tras dosis altas de ciclofosfamida en pacientes de edad avanzada y en pacientes con una exposición previa a la radioterapia de la región cardíaca o al tratamiento previo o 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 casos de neumonitis y fibrosis pulmonar durante y tras el tratamiento con ciclofosfamida. También se han notificado casos de enfermedad venooclusiva pulmonar y otras formas de toxicidad pulmonar. Se ha notificado toxicidad pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria. Aunque la incidencia de toxicidad pulmonar inducida por ciclofosfamida es baja, el pronóstico de los pacientes afectados es malo. La aparición tardía de 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 cualquier otro tratamiento citotóxico, el tratamiento con ciclofosfamida implica 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 maligna secundaria se desarrolló varios años después de la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida. También se han notificado casos de neoplasias malignas tras la exposición en el útero. El riesgo de cáncer de vejiga puede reducirse notablemente mediante la profilaxis de la cistitis hemorrágica.

Enfermedad venooclusiva hepática

Se ha notificado enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) en pacientes que reciben ciclofosfamida, principalmente los que reciben una pauta citorreductora en la preparación para trasplante de médula ósea en combinación con irradiación en 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 bajas de ciclofosfamida a largo plazo.

Como complicación de la EVOH, puede desarrollarse un 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 la aparición de la EVOH incluyen trastornos preexistentes de la función hepática, la 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

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 se debe tener en cuenta al considerar la fecundación o el embarazo tras la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida. Se desconoce la duración exacta 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. 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 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. Cabe esperar que el cabello vuelva a crecer después del tratamiento con este medicamento o incluso durante la continuación del tratamiento farmacológico, aunque su textura o color podrían 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 aumentar las náuseas y los vómitos inducidos por ciclofosfamida.

Estomatitis

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

Administración paravenosa

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

En caso de administración paravenosa accidental de ciclofosfamida, la perfusión debe detenerse inmediatamente, se debe aspirar la solución extravascular de ciclofosfamida con la cánula colocada, y se deben aplicar otras medidas según proceda. Posteriormente, se debe enjuagar la zona con solución salina fisiológica, y el brazo o la pierna se deben colocar en reposo.

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 una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la dosis para dichos 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 puede alterar negativamente 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 4.2. 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 recomienda precaución en pacientes con diabetes mellitus, ya que ciclofosfamida puede interactuar con la insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes (ver también la sección 4.5).

Uso en pacientes que han sido operados recientemente

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

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 coadministración o la administración secuencial de otras sustancias o tratamientos con ciclofosfamida podrían aumentar la probabilidad o gravedad de los efectos tóxicos (mediante interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas) requieren una evaluación individual cuidadosa de los beneficios esperados y de los riesgos.

Los pacientes que reciben estas combinaciones se deben supervisar estrechamente para detectar signos de toxicidad que permitan una intervención a tiempo. Los pacientes tratados con ciclofosfamida y agentes que reducen su activación se deben supervisar para controlar una potencial reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de ajustar la dosis.

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

- La reducción de la activación de ciclofosfamida puede alterar la eficacia del tratamiento. Entre las sustancias que retrasan la activación de la ciclofosfamida se incluyen:
 - Aprepitant.
 - Bupropión.
 - Busulfano: se ha informado de que aquellos pacientes que reciben una dosis alta de ciclofosfamida menos de 24 horas después de recibir una dosis alta con busulfano pueden tener un aclaramiento menor y una prolongación de la semivida de ciclofosfamida. Se han notificado un incremento de la incidencia de enfermedad venooclusiva y mucositis con la administración concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).
 - Ciprofloxacino: administrado antes del tratamiento con ciclofosfamida (usado en administración previa a un trasplante de médula ósea) puede provocar una recaída en la enfermedad subyacente.
 - Cloramfenicol

- 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 del CYP2B6 y CYP3A4 (Nevirapin, Ritonavir): la administración conjunta podría reducir la eficacia de ciclofosfamida.
 - Prasugrel.
 - Sulfonamidas por ejemplo, sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfapiridina.
 - Tiotepa: se ha notificado una fuerte inhibición de la bioactivación de ciclofosfamida por tiotepa en regímenes quimioterápicos 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 dado lugar a una disminución del AUC de 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 ciclofosfamida.
- Los siguientes medicamentos pueden producir un incremento en la concentración de metabolitos citotóxicos:
 - Alopurinol: se ha notificado un aumento de la supresión de la médula ósea.
 - Azatioprina: aumento del riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática).
 - Hidrato de cloral.
 - Cimetidina.
 - Disulfiram.
 - Gliceraldehído.
 - Inhibidores de la proteasa: El uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede aumentar la concentración de metabolitos citotóxicos. El uso de regímenes basados en inhibidores de la proteasa se asoció con una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en los pacientes que recibieron ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (CDE) que con el uso de un régimen basado en inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (NNRTI). Se ha descrito una mayor incidencia de mucositis en el tratamiento combinado con ciclofosfamida (CDE) y saquinavir.
 - Inductores de enzimas microsomales hepáticas y extrahepáticas humanas (por ejemplo, las enzimas del citocromo P450): el potencial de aumentar la inducción de enzimas microsomales hepáticas y extrahepáticas se deben considerar en el caso del tratamiento previo o concomitante con sustancias conocidas por inducir el incremento de la actividad de tales enzimas como, por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, benzodiazepinas y corticosteroides.
 - Dabrafenib

Interacciones farmacodinámicas e interacciones de mecanismo desconocido que afectan al uso de 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 hematotoxicidad 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 ciclofosfamida y, por ejemplo:
 - Antraciclinas.
 - Mitomicina.
 - Citarabina.
 - Pentostatina.
 - Radioterapia de la región cardíaca o irradiación de todo el cuerpo en combinación con dosis altas 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 casos descritos sugieren un mayor riesgo de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica, incluida la ciclofosfamida, y G- CSF o GM-CSF.
- El aumento de la nefrotoxicidad puede ser consecuencia del efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo:
 - Anfotericina B.
 - Indometacina: se ha notificado una intoxicación hídrica aguda tras el uso concomitante de indometacina.

Otras interacciones

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

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

- Bupropión
El metabolismo de ciclofosfamida por CYP2B6 puede inhibir el metabolismo de bupropión.
- Cumarinas
Tanto el aumento como la disminución del efecto de warfarina han sido reportados en pacientes tratados con warfarina y ciclofosfamida.
- Ciclosporina
Se han observado menores concentraciones séricas de ciclosporina en pacientes que reciben una combinación de ciclofosfamida y de ciclosporina frente a los que solo reciben ciclosporina. La interacción puede dar lugar a un incremento de la incidencia de la enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH).
- Relajantes musculares despolarizantes
El tratamiento con ciclofosfamida provoca una inhibición marcada y persistente de la actividad de la colinesterasa. Puede producirse apnea prolongada con relajantes musculares despolarizantes concurrentes (por ejemplo, succinilcolina, suxametonio) como resultado de un nivel reducido de pseudocolinesterasa.
Si un paciente ha sido tratado con ciclofosfamida en los 10 días previos a una anestesia general, el anestesiólogo debe estar alerta.

- Digoxina, beta-acetildigoxina
Se ha descrito una alteración de la absorción de los comprimidos de digoxina y beta-acetildigoxina durante tratamiento citotóxico concomitante.
- Vacunas
Puesto que la ciclofosfamida tiene efectos inmunodepresores, es de esperar que el paciente muestre una respuesta disminuida a cualquier vacuna. La vacunación con virus vivos puede asociarse a una infección inducida por la vacuna.
- Verapamilo
Se ha notificado alteración de la absorción intestinal con la administración oral de verapamilo administrado por vía oral.
- 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 prepubertad generalmente desarrollan los caracteres sexuales secundarias con normalidad y tienen menstruaciones regulares.

Posteriormente, las niñas tratadas con ciclofosfamida antes de la prepubertad han podido concebir hijos.

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

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

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

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

Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han demostrado teratogenicidad y otra toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los datos de casos descritos en 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 individual, se debe sopesar el beneficio potencial del tratamiento frente al riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas notificadas en la siguiente tabla derivan tanto de ensayos clínicos como de la experiencia poscomercialización y se definen según la siguiente escala: 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 $<1/1000$), muy raras ($<1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Miocardiopatía Miocarditis Insuficiencia cardíaca ⁸ Taquicardia Arritmia ventricular Arritmia supraventricular Fibrilación ventricular Angina de pecho Infarto de miocardio Pericarditis Fibrilación auricular Taquicardia ventricular Shock cardiogénico Derrame pericárdico Bradicardia Palpitación QT prolongado en el electrocardiograma	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Rubor Hemorragia Tromboembolismo Hipertensión Hipotensión Embolia pulmonar Trombosis venosa Vasculitis Isquemia periférica	Poco frecuente Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios,	Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto	Muy rara

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
torácicos y mediastínicos ^{8,9}	(SDRA) Fibrosis pulmonar intersticial crónica Edema pulmonar Broncoespasmo Disnea Hipoxia Tos Congestión nasal Dolor orofaríngeo Rinorrea Estornudos	Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida



Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Inflamación de la mucosa Enterocolitis hemorrágica Pancreatitis aguda Ascitis Estomatitis Diarrea Vómitos Estreñimiento Náusea Dolor abdominal Inflamación de la glándula parótida	Frecuente Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Alteración de las funciones hepáticas Hepatitis Enfermedad hepática veno-oclusiva Hepatomegalia 16 de 30 Ictericia Hepatitis colestásica Hepatotoxicidad ¹⁰	Frecuente Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia ¹¹ Erupción Dermatitis Decoloración de las uñas Decoloración de la piel ¹² Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Eritema en el área irradiada Prurito (incluyendo picazón inflamatoria) Eritema multiforme Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Muy frecuente Frecuente Rara Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rabdomiólisis Calambres Esclerodermia Espasmos musculares Mialgia Artralgia	Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Cistitis Microhematuria Cistitis hemorrágica Macrohematuria Hemorragia suburetral Edema de la pared vesical Fibrosis y esclerosis de la vejiga Insuficiencia renal 19 de 30 Creatinina elevada en sangre Necrosis tubular renal Trastorno tubular renal	Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Frecuente Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Parto prematuro	Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurototoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteración de la espermatogénesis Desordenes ovulatorios (raramente irreversible) Amenorrea ¹³ Azoospermia/aspermia ¹³ Oligospermia ¹³ Esterilidad Insuficiencia ovárica Oligomenorrea 21 de 30 Atrofia testicular Disminución de estrógenos en sangre Aumento de gonadotropinas en la sangre	Frecuente Poco frecuentes Poco frecuentes Rara Rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida



am

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muerte intrauterina Malformación fetal Retraso del crecimiento fetal Daño fetal Efecto cancerígeno en la descendencia	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Escalofríos Astenia Malestar Dolor de pecho Cefalea Fallo multiorgánico ^{23 de 30} Reacciones en el sitio de inyección/infusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, hinchazón, eritema)	Muy frecuente Frecuente Frecuente Frecuente Rara Muy rara Muy rara Muy rara

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones ¹ Neumonía ² Sepsis ¹	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Leucemia mieloide aguda ³ Síndrome mielodisplásico Tumores secundarios Cáncer de vejiga Cáncer de vías urinarias Síndrome de lisis tumoral Linfoma no-Hodgkin Sarcoma Carcinoma de células renales Cáncer de pelvis renal Cáncer de tiroides	Rara Rara Rara Rara Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Fiebre neutropénica Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacción de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara
Trastornos endocrinos	SSIHA (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Glucosa en sangre aumentada Glucosa en sangre disminuida	Poco frecuente Rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado confusional	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Muy rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Deterioro visual Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Rara Rara Muy rara Muy rara Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Tinnitus	Muy rara Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias	Incremento de la lactato deshidrogenasa sérica Incremento de la proteína C-reactiva Cambios en el ECG Disminución de la FEVI Aumento de peso Niveles más bajos de hormonas sexuales femeninas Disminución del nivel de estrógeno en sangre Aumento del nivel de gonadotropinas en sangre	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Muy rara Poco frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

- ¹ Un mayor riesgo y gravedad de neumonías (incluidos 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 zoster, *strongiloides*, sepsis y shock 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 sangrado), leucopenia, anemia.
- ⁵ Se manifiesta como mielopatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia, disestesia, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia, hipogeusia, parosmia.
- ⁶ Se manifiesta como dolor de cabeza, alteración del funcionamiento mental, convulsiones y visión anormal desde la visión borrosa hasta la pérdida de la visión.
- ⁷ Observado en relación con una reacción alérgica.
- ⁸ Incluidos los desenlaces mortales.
- ⁹ Si bien la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a ciclofosfamida es baja, el pronóstico para los pacientes afectados es malo.
- ¹⁰ Insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, ascitis, hepatomegalia, ictericia, aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT).
- ¹¹ Puede progresar a la calvicie.
- ¹² De las palmas y los talones.
- ¹³ Persistente.

Observación:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

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

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

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 accidental o con intención suicida.

La sobredosis se debe manejar con medidas de apoyo, incluyendo el tratamiento avanzado apropiado 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 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 tiene un efecto citostático en muchos tipos de tumores.

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

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

El efecto inmunosupresor de ciclofosfamida se basa en el hecho de que la ciclofosfamida tiene un efecto inhibidor sobre las células B, células T CD4 + y, en menor medida, sobre las células T CD8 +. Además, se supone que la ciclofosfamida tiene un efecto inhibidor 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 ifosfamida, así como con 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 rápidamente y casi por completo en los sitios parenterales.

Distribución

Menos del 20 % de la ciclofosfamida se une a 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.

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

Biotransformación

Ciclofosfamida se activa en el hígado a los metabolitos activos 4-hidroxi-ciclofosfamida y aldofosfamida (forma tautomérica de la 4-hidroxi-ciclofosfamida) a través de la fase I del metabolismo de por parte de las enzimas del citocromo P450 (CYP). Diferentes isoenzimas del CYP contribuyen a la bioactivación de ciclofosfamida, incluyendo 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 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 de dosis altas dentro del contexto del trasplante alogénico de médula ósea, la concentración plasmática de 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 metabolitos inactivos. Durante el tratamiento con dosis altas de ciclofosfamida durante varios días, hay una disminución de las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del compuesto padre, probablemente debido a la autoinducción de la 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 la 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 los efectos hepatotóxicos fue de 100 mg/kg en conejos y de 10 mg/kg en perros.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

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

Teratogenicidad

Los efectos teratogénicos de ciclofosfamida se han demostrado en varios animales (ratones, ratas, conejos, monos rhesus y perros). Ciclofosfamida puede causar malformaciones en el esqueleto y en los tejidos, entre otras.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 horas a 25 °C y 6 días entre 2 °C y 8 °C para la solución reconstituida (0,9% de cloruro de sodio, agua para inyección) y para la solución diluida (0,45% de cloruro de sodio).

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2 °C y 8 °C.

Cuando se almacena a 2 - 8 °C, la solución reconstituida y la solución diluida con inyección de cloruro de sodio al 0,45% muestran resultados estables en las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas hasta por 6 días, y la solución diluida con inyección de dextrosa al 5% o inyección de dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9% muestra resultados estables hasta por 36 horas.

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

Ciclofosfamida Hikma polvo para solución inyectable y para perfusión, está disponible en los siguientes tamaños de envase:

1, 5 o 10 viales de 20 ml de vidrio tipo I transparente e incoloro que contienen 200 mg de ciclofosfamida, cerrados con tapones de 20 mm goma de bromobutilo y sellados con un sello de 20 mm de plástico.

1, 5 o 10 viales de 50 ml de vidrio tipo I transparente e incoloro que contienen 500 mg de ciclofosfamida, cerrados con tapones de 20 mm goma de bromobutilo y sellados con un sello de 20 mm de plástico.

1, 5 o 10 viales de 100 ml de vidrio tipo I transparente e incoloro que contienen 1 000 mg de ciclofosfamida, cerrados con tapones de 20 mm goma de bromobutilo y sellados con un sello de 20 mm de plástico.

1, 5 o 10 viales de 100 ml de vidrio tipo I transparente e incoloro que contienen 2 000 mg de ciclofosfamida, cerrados con tapones de 20 mm goma de bromobutilo y sellados con un sello de 20 mm de plástico.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La 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.

Por cada 100 mg de ciclofosfamida, se deben añadir 5 ml de disolvente para la reconstitución.

La elección del diluyente para reconstituir ciclofosfamida depende de la vía de administración que se vaya a utilizar.

Para inyección intravenosa directa:

Si la solución es para inyección intravenosa directa, este medicamento es reconstituido con solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

Para perfusión intravenosa:

Si la solución es para perfusión intravenosa, este medicamento es reconstituido con solución estéril de cloruro de sodio al 0,9%.

Las siguientes cantidades de agua para preparaciones inyectables o cloruro de sodio al 0,9% se añaden a los viales que contienen ciclofosfamida polvo para solución para inyección/infusión.

Vial de 200 mg: 10 ml

Vial de 500 mg: 25 ml

Vial de 1 000 mg: 50 ml

Vial de 2 000 mg: 100 ml

La inyección del disolvente en el vial de inyección crea una presión anormalmente alta, que desaparece en cuanto se inserta la segunda aguja estéril en el tapón de goma del vial de inyección. El polvo se disuelve fácilmente al agitar vigorosamente el vial de inyección para obtener una solución clara. Si el polvo no se disuelve de inmediato, continúe agitando vigorosamente el vial durante varios minutos hasta la completa disolución del polvo. La solución debe administrarse lo antes posible después de su reconstitución.

Después de la reconstitución, la solución es clara y incolora a ligeramente amarilla. Por favor, revise el vial antes de su uso posterior. Solo deben utilizarse soluciones transparentes.

Ciclofosfamida Hikma, el polvo para solución para inyección/infusión reconstituido en agua para inyección tiene una osmolalidad de 92 mOsm/kg.

Ciclofosfamida Hikma, el polvo para solución para inyección/infusión reconstituido en cloruro de sodio al 0,9% tiene una osmolalidad de 353 mOsm/kg y un pH de 4,6.

Uso intravenoso

La administración intravenosa debería realizarse preferentemente como una infusión.

Infusión:

La Ciclofosfamida Hikma reconstituida debe diluirse adicionalmente en dextrosa al 5% o en cloruro de sodio al 0,9% antes de la infusión.

Inyección directa:

Tenga en cuenta que solo la Ciclofosfamida Hikma reconstituida en solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% es adecuado para la inyección en bolo.

Ciclofosfamida Hikma reconstituida en agua es hipotónica y no debe inyectarse directamente.

Se debe revisar la normativa para el manejo de citostáticos en general al reconstituir o manipular ciclofosfamida. La reconstitución debe realizarse, en la medida de lo posible, en una cabina de seguridad de flujo de aire laminar. La persona que manipule el producto debe usar una máscara protectora y guantes protectores. En caso de derrames, el área debe enjuagarse bien con agua. Si el polvo para solución para inyección/infusión se almacena (por ejemplo, durante el transporte) a una temperatura que exceda la temperatura máxima, la ciclofosfamida puede derretirse. Los frascos para inyecciones que contienen ciclofosfamida derretida pueden reconocerse visualmente. La ciclofosfamida es un polvo blanco. La ciclofosfamida derretida es un líquido viscoso transparente o amarillento (generalmente se encuentra en forma de gotas en los frascos afectados). Los frascos para inyecciones que contienen ciclofosfamida derretida ya no deben usarse.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B
2705-906 Terrugem SNT, Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ciclofosfamida Hikma 200 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 91.396
Ciclofosfamida Hikma 500 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 91.398
Ciclofosfamida Hikma 1 000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 91.399
Ciclofosfamida Hikma 2 000 mg polvo para solución inyectable y para perfusión EFG: 91.397

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

Fecha de la primera autorización: Julio 2026
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2025

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