



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **1659**

BUENOS AIRES, 16 FEB. 2017

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016492-16-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO KEMEX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CICLOFOSFAMIDA KEMEX / CICLOFOSFAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CICLOFOSFAMIDA 200 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 55.159.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N° **1659**

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CICLOFOSFAMIDA KEMEX / CICLOFOSFAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CICLOFOSFAMIDA 200 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 55.159 y Disposición N° 4458/09, propiedad de la firma LABORATORIO KEMEX S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 27, 66 a 69 y 108 a 111, para los rótulos, de fojas 28 a 52, 70 a 94 y 1112 a 136, para los



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICION N°

1659

prospectos y de fojas 53 a 65, 95 a 107 y 137 a 149, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II. de la Disposición autorizante ANMAT N° 4458/09 los rótulos autorizados por las fojas 24 a 27, los prospectos autorizados por las fojas 28 a 52 y la información para el paciente autorizada por las fojas 53 a 65, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.159 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016492-16-3

DISPOSICIÓN N°

1659

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

d



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1659** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.159 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO KEMEX S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CICLOFOSFAMIDA KEMEX / CICLOFOSFAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, CICLOFOSFAMIDA 200 mg - 1000 mg.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4458/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011614-06-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4458/09.	Rótulos de fs. 24 a 27, 66 a 69 y 108 a 111, corresponde desglosar de fs. 24 a 27. Prospectos de fs. 28 a 52, 70 a 94 y 112 a 136, corresponde desglosar de fs. 28 a 52. Información para el paciente de fs. 53 a 65, 95 a 107 y 137 a 149, corresponde desglosar de fs. 53 a 65.-



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO KEMEX S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.159 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....**16 FEB. 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-016492-16-3

DISPOSICIÓN N°

1659

Jfs



Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

CICLOFOSFAMIDA KEMEX
CICLOFOSFAMIDA 200 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable
 Vía de administración: Intravenosa

16 FEB. 2017

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada Frasco ampolla contiene
 Ciclofosfamida.....200 mg
 Manitol..... 150 mg

Posología: Ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15 °C HASTA 25 °C

PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
 Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
 Certificado N° 55.159

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 4011
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE



PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO 1659

**CICLOFOSFAMIDA KEMEX
CICLOFOSFAMIDA 1000 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable
Vía de administración: Intravenosa**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Frasco ampolla contiene
Ciclofosfamida.....1000 mg
Manitol.....750 mg

Posología: Ver prospecto adjunto

CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15 °C HASTA 25 °C

PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 55.159

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.º 14071
DIRECTORA TÉCNICA

GUSTAVO M. ...
PRESIDENTE



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

CICLOFOSFAMIDA KEMEX
CICLOFOSFAMIDA 200 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable
Vía de administración: Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Frasco ampolla contiene
Ciclofosfamida.....200 mg
Manitol.....150 mg

Presentación

Ciclofosfamida Kemex 200 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 5, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15 °C HASTA 25 °C

PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) –Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° 55.159

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

kemex
1659



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

**CICLOFOSFAMIDA KEMEX
CICLOFOSFAMIDA 1000 mg
Polvo Liofilizado para Inyectable
Vía de administración: Intravenosa**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Frasco ampolla contiene

Ciclofosfamida.....1000 mg

Manitol.....750 mg

Presentación

Ciclofosfamida Kemex 1000 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15 °C HASTA 25 °C

PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 55.159

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659



kemex
laboratorio

PROYECTO DE PROSPECTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CICLOFOSFAMIDA KEMEX
CICLOFOSFAMIDA 200 y 1000 mg, Polvo Liofilizado para Inyectable
Via de administración: Intravenosa

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 200 mg
Cada Frasco ampolla contiene
Ciclofosfamida.....200 mg
Manitol.....150 mg

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 1000 mg
Cada Frasco ampolla contiene
Ciclofosfamida.....1000 mg
Manitol.....750 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Liofilizado para Inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Como acondicionamiento para un trasplante de médula ósea, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda, en combinación con irradiación en todo el cuerpo o busulfan.
- Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.
- Carcinoma de ovario y de mama metastásico. - Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.
- Sarcoma de Ewing.
- Carcinoma microcítico de pulmón.
- Neuroblastoma avanzado o metastásico.
- Enfermedades autoinmunes que comprometen la vida como: formas progresivas graves de nefritis lúpica y granulomatosis de Wegener.

4.2 Posología y forma de administración

Ciclofosfamida solo debe ser utilizado por médicos experimentados en el uso de quimioterapia del cáncer. Ciclofosfamida solo se debe administrar cuando existan medios para una supervisión habitual de los parámetros clínicos, bioquímicos y hematológicos

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.C. 14071
DIRECCIÓN TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. ...
PRT

d



antes, durante y después de la administración y bajo la dirección de un servicio oncológico especializado.

Posología

La posología se debe individualizar. Las dosis y la duración del tratamiento y/o sus intervalos dependen de la indicación terapéutica, el esquema de un tratamiento combinado, el estado de salud general y la función orgánica del paciente, y los resultados de la supervisión analítica (en particular, la supervisión de las células sanguíneas).

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

Se puede considerar el uso de agentes estimuladores de la hematopoyesis (factores estimuladores de colonias y medicamentos estimuladores de la eritropoyesis) para reducir el riesgo de complicaciones mielosupresoras y/o contribuir a facilitar la administración de la posología prevista.

Antes, durante e inmediatamente después de la administración, se deben ingerir o perfundir cantidades adecuadas de líquido para provocar la diuresis y reducir el riesgo de toxicidad en las vías urinarias. Por lo tanto, Ciclofosfamida se debe administrar por la mañana. Ver sección 4.4.

El médico tiene la responsabilidad de decidir el uso de Ciclofosfamida conforme a las directrices terapéuticas vigentes.

Las siguientes dosis se pueden considerar pautas generales:

Tumores hematológicos y sólidos

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

Como preparación para un trasplante de médula ósea 2 días con 60 mg/kg o 4 días con 50 mg/kg de peso corporal inyectados por vía intravenosa.

Si se aplica una pauta de busulfan-ciclofosfamida (Bu/Ci), la primera dosis de Ciclofosfamida se debe administrar al menos 24 horas después de la última dosis de busulfan (ver secciones 4.4 y 4.5)

Enfermedades autoinmunes

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

Pacientes con insuficiencia hepática

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 11071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE



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

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática grave. 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, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave, una reducción de la eliminación renal podría incrementar los niveles plasmáticos de Ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto podría dar lugar a una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la posología en estos pacientes. (Ver sección 4.4). Se recomienda una reducción de la dosis del 50% para una filtración glomerular por debajo de 10 ml/minuto.

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

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la supervisión de toxicidades y la necesidad de ajuste de dosis debe reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal, cardiaca o de otro órgano, y las enfermedades concomitantes u otra farmacoterapia en esta población.

Población pediátrica

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

Modificación de dosis debido a mielosupresión

Se debe determinar de forma habitual la cantidad de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con Ciclofosfamida. Se recomienda ajustar la dosis, si es necesario, si los signos de mielosupresión son evidentes.

Ver la tabla siguiente. También se debe comprobar habitualmente el sedimento urinario 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 decidir individualmente

En el tratamiento combinado quizá se deban considerar más reducciones de la dosis.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA BUONSO
M.N. 11/71
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO N. GONZALEZ
PRESIDENTE

Forma de administración

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

Medidas a tomar antes de manipular o administrar el medicamento

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

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

La elección del disolvente para la reconstitución de Ciclofosfamida que contiene ciclofosfamida depende de la vía de administración a utilizar.

Perfusión

Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, Ciclofosfamida (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %.

Ciclofosfamida reconstituido se debe diluir también en dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % antes de la perfusión.

Se añaden las siguientes cantidades, de agua para inyección o cloruro de sodio al 0,9 %, a los viales que contienen Ciclofosfamida polvo liofilizado para inyectable y para perfusión:
Vial de 200 mg: 10 ml Vial de 1.000 mg: 50 ml.

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

Después de la reconstitución la solución es límpida y de aspecto incoloro a amarillo claro.

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 14071
 DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE

d

1659



kemex
laboratorio

Inyección directa

Si la solución se va a utilizar para inyección directa, Ciclofosfamida Kemex (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %. Tenga en cuenta que Ciclofosfamida Kemex solo reconstituido en solución de cloruro de sodio estéril al 0,9% es adecuado para inyección en bolo.

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

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

Vía intravenosa

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

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

Antes de la administración intravenosa, la sustancia se debe disolver completamente.

4.3 Contraindicaciones

Ciclofosfamida Kemex está contraindicado en pacientes con:

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

Ciclofosfamida Kemex no se debe utilizar en el tratamiento de enfermedades no neoplásicas, excepto para inmunosupresión en situaciones que comprometen la vida.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Reacciones anafilácticas, sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes

Se han descrito reacciones anafilácticas que incluyen las que conllevan a desenlaces mortales en asociación con ciclofosfamida. Se ha descrito una posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Mielosupresión, inmunosupresión, infecciones

El tratamiento con ciclofosfamida podría provocar mielosupresión (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y supresión significativa de la respuesta inmunitaria, con el posible resultado de infecciones graves y a veces mortales, septicemia y choque séptico.

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 11771
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE



Las infecciones comunicadas con ciclofosfamida incluyen neumonías, y también otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas y parasitarias.

Las infecciones latentes se pueden reactivar. Se ha descrito reactivación para diversas infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas 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 deterioro funcional grave de la médula ósea y pacientes con inmunosupresión grave.

Se requiere una supervisión hematológica atenta en 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 necesaria una supervisión 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 una cifra de leucocitos por debajo de 2.500 células/microlitro (células/mm³) y/o una cifra de plaquetas por debajo de 50.000 células/microlitro (células/mm³).

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

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

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

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

Vías urinarias y toxicidad renal

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M. V. 17071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE

1650ex
laboratorio

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

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

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

Se han descrito casos de hiponatremia asociada a aumento de la cantidad de agua total en el organismo, intoxicación aguda por agua y un síndrome semejante al SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona diurética) en asociación con la administración de Ciclofosfamida. Se han descrito desenlaces mortales.

Cardiotoxicidad, uso en pacientes con cardiopatía

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

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

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

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA LENSO
M.N. 4071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GARCÍA
PRESIDENTE



Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de neumonitis y fibrosis pulmonar durante el tratamiento con Ciclofosfamida y después de este. También se ha descrito enfermedad pulmonar veno-oclusiva y otras formas de toxicidad pulmonar. Se ha descrito toxicidad pulmonar que provoca insuficiencia respiratoria. Aunque la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a Ciclofosfamida es baja, el pronóstico de los pacientes afectados es malo. Una manifestación tardía de neumonitis (más de 6 meses después del inicio de la administración de ciclofosfamida) parece asociarse a una mortalidad especialmente alta. Podría desarrollarse neumonitis incluso años después del tratamiento con Ciclofosfamida. Se ha descrito toxicidad pulmonar aguda después de una única dosis de Ciclofosfamida.

Neoplasias malignas secundarias

Como sucede con cualquier otro tratamiento citotóxico, el tratamiento con Ciclofosfamida implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas. El riesgo de cáncer de las vías urinarias así como el de alteraciones mielodisplásicas, que progresan parcialmente a leucemias agudas, aumenta. Otras neoplasias malignas descritas después del uso de Ciclofosfamida o pautas con Ciclofosfamida incluyen linfomas, cáncer tiroideo y sarcomas.

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

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

Enfermedad hepática veno-oclusiva

Se ha descrito enfermedad hepática veno-oclusiva (EHVO) en pacientes tratados con Ciclofosfamida, principalmente los que reciben una pauta citorreductora en preparación para trasplante de médula ósea en combinación con irradiación en todo el cuerpo, busulfan u otros medicamentos (ver sección 4.5). Después del tratamiento citorreductor, se suele desarrollar síndrome clínico de 1 a 2 semanas después del trasplante y se caracteriza por aumento súbito de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis e hiperbilirrubinemia/ictericia. No obstante, también se ha descrito que la EHVO se desarrolla gradualmente en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras bajas de ciclofosfamida a largo plazo. Como complicación de la EHVO, se puede desarrollar síndrome hepatorenal y fallo multiorgánico. Se han descrito desenlaces mortales de la EHVO asociada a ciclofosfamida. Los factores de riesgo que predisponen a un paciente a desarrollar EHVO incluyen trastornos preexistentes de la función hepática, radioterapia previa del abdomen y una baja puntuación funcional. Se ha descrito que la incidencia de la EHVO se reduce si se observa un intervalo de al menos 24 horas entre la última administración de busulfan y la primera administración de ciclofosfamida (ver secciones 4.2 y 4.5).

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.F. 14071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO M. GONZALEZ
 PRESIDENTE

2



Genotoxicidad

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

Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión.

Los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un período de 6 meses después de su suspensión.

Los datos obtenidos en animales indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular podría provocar un menor índice de implantaciones y embarazos viables, y un mayor riesgo de malformaciones. Este efecto se debe tener en cuenta en caso de que existan planes de embarazo o fertilización después de la suspensión del tratamiento con ciclofosfamida. Se desconoce la duración exacta del desarrollo folicular en seres humanos, pero podría durar más de 12 meses. Los varones y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo (ver sección 4.6.).

Fertilidad

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

Alteración de la cicatrización de heridas

Ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

Precauciones

Alopecia

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

Náuseas y vómitos

La administración de Ciclofosfamida puede provocar náuseas y vómitos. Se deben tener en cuenta las directrices vigentes sobre el uso de antieméticos para la prevención y la mejoría de las náuseas y los vómitos. El consumo de alcohol podría incrementar las náuseas y los vómitos inducidos por Ciclofosfamida.

Estomatitis

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA S. MONSO
M.N. 4171
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

e

1659
KEMEX
Laboratorios



Administración paravenosa

El efecto citostático de Ciclofosfamida se produce después de su activación, que tiene lugar principalmente en el hígado. Por lo tanto, el riesgo de daño tisular por administración paravenosa accidental es bajo. En caso de administración paravenosa accidental de ciclofosfamida, es necesario detener la perfusión inmediatamente, se debe aspirar la solución de ciclofosfamida extravascular con la cánula colocada, y se deben aplicar otras medidas según proceda. A continuación la zona se debe lavar con suero fisiológico y el brazo o la pierna se deben colocar en reposo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave, una reducción de la eliminación renal podría incrementar los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto podría dar lugar a una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la posología en estos pacientes. Ver sección 4.2.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

Uso en pacientes sometidos a suprarrenalectomía

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

Uso en pacientes diabéticos

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

Uso en pacientes sometidos recientemente a cirugía

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Los pacientes que reciban estas combinaciones se deberán supervisar cuidadosamente para permitir una intervención oportuna. Los pacientes tratados con ciclofosfamida y

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
I.N. 14071
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659
Kemex
Laboratorio



medicamentos que reducen su activación se deben supervisar en relación con una posible reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de ajuste de la dosis.

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

- La reducción de la activación de ciclofosfamida podría alterar la eficacia del tratamiento. Las sustancias que retrasan la activación de ciclofosfamida incluyen:

- Aprepitant.

- Bupropión.

- Busulfan: se ha descrito reducción de la eliminación de ciclofosfamida y prolongación de la semivida en pacientes que recibieron ciclofosfamida a dosis altas menos de 24 horas después de busulfan a dosis altas. Se ha descrito una mayor incidencia de enfermedad hepática venooclusiva y mucositis con la administración concomitante (ver secciones 4.2 y 4.4).

- Ciprofloxacina: al administrarlo antes del tratamiento con ciclofosfamida (para el acondicionamiento antes de trasplante de médula ósea), ciprofloxacina podría provocar regresión de la enfermedad subyacente.

- Cloranfenicol.

- Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol): se sabe que los antifúngicos azólicos inhiben las enzimas del citocromo P450. Se han descrito mayores cantidades de productos de degradación tóxicos de ciclofosfamida en combinación con itraconazol.

- Inhibidores de CYP2B6 y CYP3A4 (nevirapina, ritonavir): su administración simultánea podría reducir la eficacia de ciclofosfamida.

- Prasugrel.

- Sulfonamidas, p. ej. sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfapiridina.

- Tiotepa: se ha descrito una fuerte inhibición de la bioactivación de ciclofosfamida por tiotepa en pautas de quimioterapia a dosis altas al administrar tiotepa 1 hora antes que ciclofosfamida.

- Ondansetrón: se ha descrito una interacción farmacocinética entre ondansetrón y ciclofosfamida a dosis altas que ha provocado una reducción del AUC de ciclofosfamida.

- Pomelo (en forma de fruto o zumo), rifampicina, hierba de san Juan: la administración simultánea con inductores o inhibidores de CYP3A4 puede reducir la eficacia o incrementar la toxicidad de ciclofosfamida.

- Se podría producir un incremento de la concentración de metabolitos citotóxicos con:

- Alopurinol: se notificó un incremento de supresión de la médula ósea.

- Azatioprina: aumentó el riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática).

- Hidrato de cloral.

- Cimetidina.

- Disulfiram.

- Gliceraldehído.

- Inhibidores de proteasas: el uso concomitante de inhibidores de proteasas podría incrementar la concentración de metabolitos citotóxicos. Se observó que el uso de pautas basadas en inhibidores de proteasa se asociaba a una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (CDE) que el uso de una pauta basada en un ITINN. Se ha descrito una mayor incidencia de mucositis en el tratamiento combinado con ciclofosfamida (CDE) y saquinavir.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
R.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE



- Inductores de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas humanas (p. ej., enzimas del citocromo P450): Debe tenerse en cuenta el potencial de inducción de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas en caso de tratamiento previo o concomitante con sustancias que inducen un aumento de la actividad de estas enzimas como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de san Juan, benzodiazepinas y corticoesteroides.

- Dabrafenib.

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

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

- Se podría producir un aumento de hematotoxicidad y/o inmunosupresión debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo

- Inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden provocar leucopenia.

- Natalizumab.

- Paclitaxel: Se ha descrito un aumento de la hematotoxicidad al administrar ciclofosfamida después de la perfusión de paclitaxel.

- Diuréticos tiazídicos (p. ej. hidroclorotiazida): Se describió un incremento de supresión de la médula ósea.

- Zidovudina.

- Clozapina.

- Se podría producir un aumento de la cardiotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo

- Antraciclínas.

- Mitomicina.

- Citarabina.

- Pentostatina.

- Radioterapia de la región cardiaca o irradiación de todo el cuerpo en combinación con dosis altas de ciclofosfamida.

- Trastuzumab.

- Se podría producir un aumento de la toxicidad pulmonar debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo

- Amiodarona.

- G-CSF, GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos): los casos descritos sugieren un mayor riesgo de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica que incluye ciclofosfamida y G-CSF o GM-CSF.

- Se podría producir un aumento de la nefrotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo

- Anfotericina B.

- Indometacina: se ha descrito intoxicación aguda por agua con el uso concomitante con indometacina.

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.T. 14071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE

d



Otras interacciones

Alcohol

En algunos pacientes, el alcohol podría incrementar las náuseas y los vómitos inducidos por ciclofosfamida.

Etanercept

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

Metronidazol

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

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

Tamoxifeno

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

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

Bupropión

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

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

Ciclosporina

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

Relajantes musculares despolarizantes

El tratamiento con ciclofosfamida provoca una inhibición acusada y persistente de la actividad de colinesterasa. Se podría producir apnea prolongada con el uso simultáneo de relajantes musculares despolarizantes (p. ej. succinilcolina, suxametonio) como resultado del nivel reducido de pseudocolinesterasa. Si se ha tratado al paciente con ciclofosfamida en los 10 días anteriores a la anestesia general, es necesario informar al anestesiista.

Digoxina, acetildigoxina beta

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 14171
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE

Vacunas

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

Verapamilo

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

Derivados de sulfonilureas

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las chicas tratadas con Ciclofosfamida durante la prepubescencia suelen desarrollar características sexuales secundarias con normalidad y tienen menstruaciones regulares.

Las mujeres jóvenes tratadas con Ciclofosfamida durante la prepubescencia han podido concebir hijos con posterioridad.

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

Embarazo

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso de Ciclofosfamida en mujeres embarazadas. Existen informes de múltiples aberraciones congénitas graves después del uso durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales han mostrado teratogenia y otra toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

Ciclofosfamida interfiere en la ovogenia y espermatogenia. Podría provocar esterilidad en ambos sexos. En mujeres ciclofosfamida podría provocar amenorrea transitoria o

LABORATORIO KEMEX S.A.

NATALIA ALONSO

M.N. 1401

DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.

GUSTAVO H. GONZALEZ

PRESIDENTE

1659

kemex
laboratorio



permanente, y en hombres jóvenes tratados con ciclofosfamida durante la prepubescencia, oligozoospermia o azoospermia. Los varones tratados con ciclofosfamida podrían desarrollar oligozoospermia o azoospermia. Antes del tratamiento de varones con ciclofosfamida, se les debe informar de la posibilidad de almacenar y conservar el esperma viable recogido antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

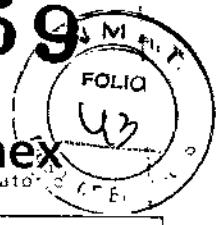
La frecuencia de las reacciones adversas descritas en la tabla siguiente procede de ensayos clínicos y de la experiencia postcomercialización y se define empleando la siguiente convención: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000),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

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

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.H. 4071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. CONTRAÑEZ
PRESIDENTE

1659



kemex
laboratorio

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Mielosupresión ⁴ Leucopenia Neutropenia Neutropenia febril Trombocitopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Agranulocitosis Linfopenia Reducción de hemoglobina	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Inmunosupresión Reacción anafiláctica/anafilactoide Reacciones de hipersensibilidad Shock anafiláctico	Muy frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras
Trastornos endocrinos	SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética)	Raras
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia Deshidratación Hiponatremia Hiperglucemia Hipoglucemia	Poco frecuentes Raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Polineuropatía Neuralgia Convulsión Mareo Disgeusia Hipogeusia Parestesia Neurotoxicidad ⁵ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible ⁶ Encefalopatía	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Visión borrosa Trastorno de la visión Conjuntivitis Edema ocular ⁷ Aumento del lagrimeo	Raras Raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera Acúfenos	Poco frecuentes Frecuencia no conocida

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659

kemex laboratorio



Trastornos cardíacos	Miocardiopatía Miocarditis Insuficiencia cardiaca ^R Taquicardia Arritmia ventricular Arritmia supraventricular Fibrilación ventricular Angina Infarto de miocardio Pericarditis Fibrilación auricular Taquicardia ventricular Choque cardiógeno Derrame pericárdico Bradicardia Palpitaciones Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Raras Raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Rubefacción Hemorragias Tromboembolia Hipertensión Hipotensión Embolia pulmonar Trombosis venosa Vasculitis Isquemia periférica	Poco frecuentes Raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 8,9	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) Fibrosis intersticial pulmonar crónica Edema pulmonar Broncoespasmo Disnea Hipoxia Tos Congestión nasal Dolor orofaríngeo Rinorrea Estornudos Enfermedad pulmonar veno-oclusiva Bronquiolitis obliterante Alveolitis alérgica Neumonitis Derrame pleural	Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 1407
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE

1659

kemex
laboratorio

Trastornos gastrointestinales	Inflamación mucosa Enterocolitis hemorrágica Pancreatitis aguda Ascitis Estomatitis Diarrea Vómitos Estreñimiento Náuseas Dolor abdominal Inflamación de la glándula parótida Hemorragia gastrointestinal Inflamación de ciego Colitis Enteritis	Frecuentes Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal Hepatitis Enfermedad hepática veno-oclusiva Hepatomegalia Ictericia Hepatitis colestásica Hepatotoxicidad ¹⁰	Frecuentes Raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia ¹¹ Exantema Dermatitis Decoloración ungüea Decoloración de la piel ¹² Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica Eritema por radiación Prurito (incluyendo picor debido a inflamación) Eritema multiforme Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie) Urticaria Eritema Hinchazón facial Hiperhidrosis	Muy frecuentes Raras Raras Raras Raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rabdomiólisis Calambres Esclerodermia Espasmos musculares Mialgia Artralgia	Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 14071
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE

1659



Kemex laboratorio

Trastornos renales y urinarios	Cistitis Microhematuria Cistitis hemorrágica Macrohematuria Hemorragia suburetral Edema de la pared vesical Fibrosis y esclerosis vesical Insuficiencia renal Creatinina elevada en sangre Necrosis tubular renal Trastorno tubular renal Nefropatía tóxica Ureteritis hemorrágica Contractura vesical Diabetes insípida nefrógena Células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas Nitrógeno ureico elevado en sangre	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Muy raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades	Parto prematuro	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastorno de la espermatogenia Trastorno de la ovulación (raramente irreversible) Amenorrea ¹³ Azoospermia/aspermia ¹³ Oligozoospermia ¹³ Esterilidad Insuficiencia ovárica Oligomenorrea Atrofia testicular	Frecuentes Poco frecuentes Raras Raras Raras Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Muerte intrauterina Malformación fetal Retraso del crecimiento fetal Daño fetal Efecto cardiógeno sobre la progenie	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Escalofríos Astenia Malestar Dolor torácico Dolor de cabeza Fallo multiorgánico Reacción en el punto de inyección y perfusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, tumefacción, eritema)	Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Raras Muy raras Muy raras Muy raras

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 A. N. 14071
 DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. ...
 P...

1659



kemex laboratorio

Exploraciones complementarias	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre Proteína C reactiva aumentada Cambios en el ECG Reducción de la FEVI Aumento de peso Niveles reducidos de hormonas sexuales femeninas Reducción del nivel de estrógenos en sangre Aumento del nivel de gonadotropina en sangre	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Muy raras Poco frecuentes Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
-------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

² Incluyendo desenlaces mortales

³ Incluyendo leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda

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

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

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

⁷ Se observa en conexión con una reacción alérgica

⁸ Incluyendo desenlaces mortales

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

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

¹¹ Podría progresar a calvicie

¹² De las palmas y los talones

¹³ Persistente

Observación

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

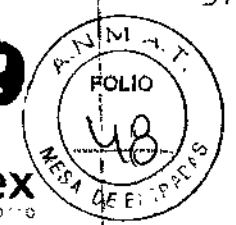
Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA OLONSO
M.N. 10071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659



kemex
Laboratorio

medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de la Página Web de ANMAT o farmacovigilancia@kemexlab.com

4.9 Sobredosis

Las consecuencias graves de una sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidades dependientes de la dosis como mielosupresión, toxicidad urinaria, cardiotoxicidad (incluyendo fallo cardiaco), enfermedad hepática veno-oclusiva y estomatitis. Ver sección 4.4.

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

No existe un antídoto específico para una sobredosis de Ciclofosfamida. Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables. Por lo tanto, está indicada hemodiálisis rápida al tratar cualquier sobredosis o intoxicación accidental o con intención de suicidio. La sobredosis se debe tratar con medidas de apoyo, incluyendo tratamiento avanzado apropiado para cualquier infección concurrente, mielosupresión u otra toxicidad, en caso de que se produzca. La profilaxis de la cistitis con Mesna puede contribuir a evitar o reducir los efectos de toxicidad urinaria en caso de sobredosis con ciclofosfamida.

ANTE LA EVENTUALIDAD, DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas: Tel: (011) 4654-6648/4658-7777/ 0800-3330160

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Análogos de la mostaza nitrogenada. Código ATC: L01AA01.

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

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

Está por demostrar si el efecto citostático depende completamente de la alquilación del ADN o bien si otros mecanismos, como la inhibición de los procesos de transformación de

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.I. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659

kemex
laboratorio



la cromatina o la inhibición de las polimerasas del ADN, juegan un papel. El metabolito acroleína no tiene actividad antineoplásica, pero es responsable del efecto adverso de toxicidad urinaria.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Tras la administración intravenosa a dosis altas dentro del contexto de los trasplantes de médula ósea alogénicas, la concentración plasmática de ciclofosfamida pura sigue una cinética de primer orden lineal. En comparación con el tratamiento con ciclofosfamida convencional, se produce un aumento de los metabolitos inactivos, que indica saturación de los sistemas enzimáticos activadores, pero no de las etapas del metabolismo que dan lugar a

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 140
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZÁLEZ
PRESIDENTE

1659



metabolitos inactivos. Durante el tratamiento con ciclofosfamida a dosis altas durante varios días, se produce una reducción en las áreas bajo la curva de concentración plasmática tiempo del compuesto original, probablemente debido a autoinducción de actividad del metabolismo microsómico.

Ciclofosfamida y sus metabolitos se eliminan principalmente por los riñones.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica

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

Mutagenia y carcinogenia

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

Teratogenia

Se han demostrado efectos teratógenos de ciclofosfamida en varios animales (ratones, ratas, conejos, macacos de la India y perros). Ciclofosfamida puede provocar malformaciones esqueléticas, tisulares y de otros tipos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 200 mg
Manitol

CICLOFOSFAMIDA KEMEX 1000 mg
Manitol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

Se ha demostrado una estabilidad química y física en uso, de 24 horas a 2°C - 8°C para la solución reconstituida.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser usada inmediatamente, a menos, que la reconstitución se realice en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.C. 4071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO M. GONZALEZ
PRESIDENTE



conservación en uso y condiciones antes de su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2 °C- 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ciclofosfamida Kemex, polvo liofilizado para inyectable, está disponible en los siguientes formatos

Ciclofosfamida Kemex 200 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 5, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

Ciclofosfamida Kemex 1000 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

La elección del diluyente para la reconstitución de Ciclofosfamida Kemex que contiene ciclofosfamida depende de la vía de administración que a usar. Ver forma de administración.

Perfusión

Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, Ciclofosfamida Kemex (que contiene ciclofosfamida) se reconstituye añadiendo agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %.

Vía intravenosa

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

Perfusión

Ciclofosfamida Kemex reconstituido se debe diluir también en dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % antes de la perfusión.

Inyección directa

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

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

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.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.D. 14/071
DIRECTORA GENERAL

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

d

43
1659

kemex
laboratorio



CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15 °C HASTA 25 °C
PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N° 55.159

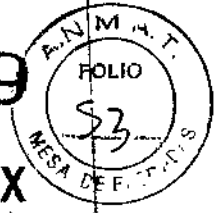
9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2016

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
N.N. 4071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659



kemex
laboratorio

Prospecto: Información para el usuario

CICLOFOSFAMIDA KEMEX
CICLOFOSFAMIDA 200 – 1000 mg
Polvo Liofilizado para inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CICLOFOSFAMIDA KEMEX y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CICLOFOSFAMIDA KEMEX
3. Cómo usar CICLOFOSFAMIDA KEMEX
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CICLOFOSFAMIDA KEMEX
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CICLOFOSFAMIDA KEMEX y para qué se utiliza

Ciclofosfamida Kemex contiene un principio activo denominado ciclofosfamida. Ciclofosfamida Kemex es un medicamento citotóxico o antineoplásico. Actúa matando las células cancerosas, lo que a veces se denomina "quimioterapia".

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

- Leucemia linfocítica crónica (LLC)
- Leucemia linfocítica aguda (LLA)
- Como acondicionamiento para un trasplante de médula ósea, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia mieloide aguda, en combinación con irradiación en todo el cuerpo o busulfan.
- Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple.
- Carcinoma de ovario y de mama metastásico. - Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.
- Sarcoma de Ewing.
- Carcinoma microcítico de pulmón.
- Neuroblastoma avanzado o metastásico.
- Enfermedades autoinmunes que comprometen la vida como: formas progresivas graves de nefritis lúpica y granulomatosis de Wegener.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1107
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659
kemex
laboratorio



2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CICLOFOSFAMIDA KEMEX

No use Ciclofosfamida Kemex:

- si es alérgico a ciclofosfamida o a cualquiera de sus metabolitos. Una reacción alérgica puede incluir dificultad para respirar, sibilancia, sarpullido, picor o inflamación de cara y labios,
- si actualmente tiene una infección,
- si su médula ósea no funciona adecuadamente (sobre todo si se ha sometido con anterioridad a quimioterapia o radioterapia). Se le realizarán análisis de sangre para comprobar la función de su médula ósea,
- si padece una infección urinaria que pueda ser reconocida con dolor al orinar (cistitis),
- si ha tenido problemas renales o vesicales como resultado de quimioterapia o radioterapia. Si padece una enfermedad que reduce su capacidad de orinar (obstrucción del flujo urinario).
- si está en período de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Ciclofosfamida Kemex si:

- tiene valores bajos de células sanguíneas,
- tiene infecciones graves,
- tiene problemas hepáticos o renales. Su médico comprobará por medio de un análisis de sangre si el correcto funcionamiento de su hígado y sus riñones y si le han extirpado la glándula suprarrenal,
- está recibiendo o ha recibido recientemente radioterapia o quimioterapia; tiene problemas cardíacos o ha recibido radioterapia en la zona del corazón,
- tiene diabetes,
- tiene un mal estado de salud general o es una persona frágil o de edad avanzada,
- se ha sometido a una intervención quirúrgica hace menos de 10 días.

Se podrían producir reacciones alérgicas potencialmente mortales (reacciones anafilácticas) durante el tratamiento con Ciclofosfamida Kemex.

Ciclofosfamida puede tener efectos sobre su sangre y sistema inmunitario.

Las células de la sangre se generan en su médula ósea. Estas células son de tres tipos:

- células rojas, que transportan el oxígeno en el organismo.
- células blancas, que luchan contra las infecciones, y
- plaquetas, que permiten que se coagule la sangre.

Después de recibir Ciclofosfamida Kemex, el valor de recuento de células sanguíneas para los tres tipos de células disminuirá. Esto es un efecto secundario inevitable de ciclofosfamida. Su recuento sanguíneo alcanzará su nivel más bajo aproximadamente entre 5 y 10 días después de empezar a recibir ciclofosfamida y se mantendrá bajo algunos días después de que finalice la tanda de tratamiento. La mayoría de las personas recupera valores normales de recuento sanguíneo a lo largo de 21 a 28 días. Si en el pasado ha

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659

kemex
laboratorio



recibido una gran cantidad de quimioterapia, es posible que tarde un poco más de tiempo en volver a la normalidad.

Es más probable que contraiga infecciones si el valor de su recuento sanguíneo se reduce. Intente no acercarse a personas que tengan tos, resfriados y otras infecciones. Su médico le tratará con el medicamento apropiado si piensa que tiene una infección o presenta riesgo de contraerla.

Su médico se asegurará de que la cifra de eritrocitos, leucocitos y plaquetas sea lo bastante alta antes del tratamiento con Ciclofosfamida Kemex y durante este. Es posible que tenga que reducir la cantidad de medicamento que recibe o retrasar la siguiente dosis.

Ciclofosfamida Kemex puede afectar a la cicatrización normal de las heridas. Mantenga los cortes limpios y secos y compruebe que estén cicatrizando con normalidad. Es importante mantener una buena salud en sus encías, ya que se pueden producir infecciones y úlceras bucales. Consulte a su médico en caso de duda.

Ciclofosfamida Kemex puede dañar el revestimiento interior de la vejiga urinaria, y provocar hemorragia en la orina o dolor al orinar. Su médico sabe que esto puede ocurrir y si, es necesario, le dará un medicamento llamado Mesna para proteger su vejiga. Mesna se puede administrar en forma de inyección corta o se puede mezclar con ciclofosfamida con en la solución para goteo, o bien en forma de comprimidos. Puede encontrar más información sobre Mesna en el prospecto para el paciente de Mesna inyección y Mesna comprimidos.

La mayoría de las personas a las que se administra ciclofosfamida con Mesna no desarrollan problemas vesicales, pero es posible que su médico desee analizar su orina para detectar la presencia de sangre con una tira reactiva o un microscopio. Si observa la presencia de sangre en su orina, debe comunicarlo inmediatamente al médico.

Ciclofosfamida Kemex puede provocar daños cardíacos o afectar al ritmo con el que late el corazón. Este efecto es mayor a dosis más altas de ciclofosfamida, si le están tratando con radioterapia u otros medicamentos quimioterápicos o si es una persona de edad avanzada. Su médico realizará una vigilancia estrecha de su corazón durante el tratamiento.

Ciclofosfamida Kemex puede provocar problemas pulmonares como inflamación o fibrosis pulmonar. Esto puede ocurrir más de seis meses después de la finalización del tratamiento. Si empieza a tener dificultades para respirar, comuníquese a su médico inmediatamente. Ciclofosfamida Kemex puede ejercer efectos potencialmente mortales sobre su hígado. Si experimenta un aumento súbito de peso, dolor hepático y la piel o la parte blanca de los ojos se ponen amarillas (ictericia), comuníquese inmediatamente a su médico.

Se puede producir alopecia o calvicie. Su pelo debería volver a crecer normalmente aunque su textura y color podrían ser distintos.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 1407
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659



kemex
laboratorio

Ciclofosfamida Kemex puede provocarle náuseas y vómitos. Esto puede durar aproximadamente 24 horas después de tomar ciclofosfamida. Es posible que tenga que tomar medicamentos para dejar de padecer náuseas y vómitos. Consulte a su médico sobre este tema.

Uso de Ciclofosfamida Kemex con otros medicamentos

Comuníquese a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. En particular, infórmele de los siguientes medicamentos o tratamientos porque podrían ser incompatibles con el uso de ciclofosfamida:

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de la ciclofosfamida:

- aprepitant (utilizado para prevenir el vómito),
- bupropión (un antidepresivo),
- busulfan, tiotepa (utilizados para tratar el cáncer),
- ciprofloxacino, cloranfenicol (utilizados para tratar infecciones bacterianas),
- fluconazol, itraconazol (utilizados para tratar infecciones fúngicas),
- prasugrel (utilizando como anticoagulante),
- sulfonamidas, como sulfadiazina, sulfasalazona, sulfametoxazol (utilizadas para tratar infecciones bacterianas),
- ondansetrón (utilizado para prevenir el vómito).

Los siguientes medicamentos pueden incrementar la toxicidad de la ciclofosfamida:

- alopurinol (utilizado para tratar la gota),
- azatioprina (utilizada para reducir la actividad del sistema inmunitario),
- hidrato de cloral (utilizado para tratar el insomnio),
- cimetidina (utilizada para reducir la acidez estomacal),
- disulfiram (utilizado para tratar el alcoholismo),
- gliceraldehído (utilizado para tratar las verrugas),
- Inhibidores de proteasas (utilizados para tratar virus),
- medicamentos que incrementan las enzimas como: rifampicina (utilizada para tratar infecciones bacterianas), fenobarbital, carbamazepina, fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia), hierba de san Juan (una planta medicinal para la depresión leve), corticoesteroides (utilizados para tratar la inflamación),
- dabrafenib (medicamento antineoplásico).

Medicamentos que pueden incrementar los efectos tóxicos de Ciclofosfamida Kemex sobre las células sanguíneas y la inmunidad:

- inhibidores de la ECA (utilizados para tratar la hipertensión),
- natalizumab (utilizado para tratar la hipertensión),
- paclitaxel (utilizado para tratar el cáncer),
- diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida o clortalidona (utilizados para tratar la hipertensión o la retención de líquidos),
- zidovudina (utilizado para tratar infecciones víricas),
- clozapina (utilizada para tratar los síntomas de algunos trastornos psiquiátricos).

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

659

kemex
laboratorio



Medicamentos que pueden incrementar los efectos tóxicos de ciclofosfamida sobre el corazón:

- antraciclinas como bleomicinas, doxorubicina, epirubicina,
- mitomicina (utilizadas para tratar el cáncer),
- citarabina, pentostatina, trastuzumab (utilizados para tratar el cáncer),
- radioterapia en la zona del corazón.

Medicamentos que pueden incrementar los efectos tóxicos de ciclofosfamida sobre los pulmones:

- amiodarona (utilizada para tratar el latido cardiaco irregular),
- G-CSF, GM-CSF (utilizadas para incrementar las cifras de leucocitos después de quimioterapia).

Medicamentos que pueden incrementar los efectos tóxicos de ciclofosfamida sobre los riñones:

- anfotericina B (utilizada para tratar infecciones fúngicas),
- indometacina (utilizada para tratar el dolor y la inflamación).

Otros medicamentos que pueden afectar a la ciclofosfamida o verse afectados por ella incluyen:

- etanercept (utilizado para tratar la artritis reumatoide),
- metronidazol (utilizado para tratar las infecciones bacterianas o protozoicas),
- tamoxifeno (utilizado para tratar el cáncer de mama),
- bupropión (utilizado para dejar de fumar),
- cumarinas como la warfarina (utilizada como anticoagulante),
- ciclosporina (utilizado para reducir la actividad del sistema inmunitario),
- suxametonio (utilizado como relajante muscular durante intervenciones médicas),
- digoxina, acetildigoxina beta (utilizadas para tratar afecciones cardiacas),
- verapamilo (utilizado para tratar la hipertensión arterial, la angina o el latido cardiaco irregular),
- derivados de sulfonilureas (es posible que se reduzca la glucemia si se usa ciclofosfamida y derivados de sulfonilureas de forma simultánea).

Uso de Ciclofosfamida Kemex con alimentos, bebidas y alcohol

Se debe evitar el consumo de alcohol, debido a que puede incrementar las náuseas y los vómitos provocados por ciclofosfamida.

No se debe consumir pomelo (en forma de fruto o zumo) mientras se está tomando ciclofosfamida. Podría interferir con el efecto habitual de su medicamento y alterar la eficacia de ciclofosfamida.

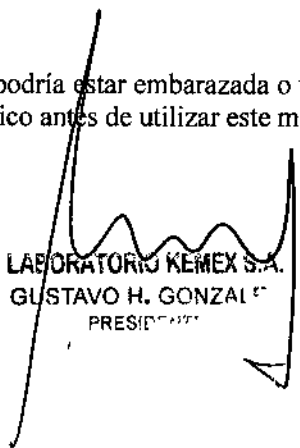
Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 407
 DIRECTORA TÉCNICA



LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE



d

1659

kemex laboratorio



Embarazo

Ciclofosfamida puede provocar abortos o lesiones en el feto.

Si es una mujer, no debe quedarse embarazada durante el tratamiento con Ciclofosfamida Kemex o hasta 12 meses después de la finalización del tratamiento.

Si es un hombre debe adoptar precauciones apropiadas, incluyendo el uso de una medida anticonceptiva eficaz para garantizar que no engendra un hijo durante el tratamiento con Ciclofosfamida Kemex o hasta 6 meses después de este.

Lactancia

No debe dar el pecho mientras esté siendo tratado con Ciclofosfamida. Pida consejo a su médico.

Fertilidad

Ciclofosfamida podría afectar a su capacidad de tener hijos en el futuro. Consulte a su médico sobre la crioconservación (congelación) de esperma u óvulos antes del tratamiento por la posibilidad de que se produzca una esterilidad irreversible debido al tratamiento con ciclofosfamida. Si están considerando ser padres después del tratamiento, deberán discutir esto con su médico.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos adversos del tratamiento con Ciclofosfamida Kemex podrían afectar a su capacidad de conducir y usar máquinas con seguridad. Su médico decidirá si se puede hacerlo de forma segura.

Los pacientes deben tener precaución cuando realicen tareas como conducir automóviles y manejar máquinas hasta comprobar que el tratamiento con el medicamento no afecta a su capacidad para desempeñar estas actividades.

3. Cómo usar CICLOFOSFAMIDA KEMEX

Forma de administración

Por vía intravenosa

Ciclofosfamida Kemex le será administrado por un médico o enfermero con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Ciclofosfamida Kemex se administra en una inyección y normalmente se añadirá a una bolsa grande de líquido y se inyectará lentamente (perfundirá) de forma directa en una vena. La vena puede estar en el brazo, el dorso de la mano o ser una vena grande bajo su clavícula.

En función de la dosis, la perfusión durará entre 30 y 120 minutos. Ciclofosfamida Kemex se suele administrar en combinación con otros medicamentos antineoplásicos o radioterapia.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.I. 14071
DIRECTORA TECNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE



La dosis recomendada es:

- Su médico decidirá cuánto medicamento necesita y cuándo deberá recibirlo.
- La cantidad de Ciclofosfamida Kemex que le administraran dependerá de:
 - el tipo de enfermedad que padece,
 - su complexión (una combinación de su talla y su peso),
 - su estado de salud general,
 - si le están administrando otros medicamentos antineoplásicos o está recibiendo radioterapia.

Es aconsejable administrar Ciclofosfamida Kemex por la mañana. Antes, durante y después de la administración, es importante que reciba cantidades adecuadas de líquido para evitar posibles efectos adversos en las vías urinarias.

Si observa que Ciclofosfamida Kemex es demasiado fuerte o débil, consulte a su médico o farmacéutico.

Es posible que su médico tenga que cambiar la cantidad de medicamento que toma y que tenga que supervisarle más atentamente si:

- tiene problemas con su hígado o sus riñones,
- es una persona de edad avanzada.

Uso en niños y adolescentes

Ciclofosfamida Kemex está también indicada en niños. El perfil de seguridad de Ciclofosfamida Kemex en niños es similar al que tiene en adultos.

Si usa más Ciclofosfamida Kemex del que debe

Dado que ciclofosfamida se administra bajo la supervisión de su médico, es muy improbable que pueda recibir demasiada. No obstante, si experimenta efectos secundarios después de recibir ciclofosfamida, comuníquese inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más próximo. Puede precisar de atención médica urgente. Los síntomas de una sobredosis con ciclofosfamida incluyen los efectos secundarios detallados en el apartado "Efectos adversos", pero suelen tener una naturaleza más grave. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, la ciclofosfamida puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta:

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA OLONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659

kemex
laboratorio

- Reacciones alérgicas: Sus signos serían dificultad para respirar, sibilancia, incremento de la frecuencia cardíaca, reducción de la tensión arterial, sarpullido, picor o inflamación de cara y labios. Las reacciones alérgicas graves podrían producir dificultad respiratoria o shock, con un posible desenlace mortal (shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide).
- Aparición de hematomas sin que se golpee, o hemorragia en las encías. Esto podría ser un signo de que los niveles de plaquetas de su sangre son demasiado bajos.
- Infección grave o fiebre, tos, falta de aliento, signos de septicemia como fiebre, respiración rápida, elevación de la frecuencia cardíaca, confusión y edema. Esto podría ser un signo de una reducción de su cifra de leucocitos y se podrían necesitar antibióticos para luchar contra las infecciones.
- Palidez, sensación de letargo y cansancio. Esto podría ser indicativo de un nivel bajo de eritrocitos (anemia). Normalmente no se requiere tratamiento, ya que con el tiempo su organismo repondrá los eritrocitos. En caso de anemia pronunciada, podría necesitar una transfusión de sangre.
- Sangre en la orina, dolor al orinar o reducción del volumen urinario.
- Signos de septicemia como fiebre, respiración rápida, elevación de la frecuencia cardíaca, confusión y edema.
- Dolor en el pecho grave.
- Inflamación pulmonar grave que provoca falta de aliento, tos y aumento de temperatura.
- Síntomas como debilidad, pérdida de visión, dificultades de habla, pérdida del sentido del tacto.

Ciclofosfamida Kemex también puede provocar los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- reducción del número de células sanguíneas (mielosupresión),
- reducción de leucocitos, que son importantes en la lucha contra infecciones (leucopenia, neutropenia),
- pérdida de pelo (alopecia),
- sensaciones de quemazón al miccionar y necesidad frecuente de hacerlo (cistitis),
- presencia de sangre en la orina (microhematuria),
- fiebre,
- supresión del sistema inmunitario.

Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones,
- inflamación de mucosas (mucositis),
- sangre en la orina y dolor al orinar (cistitis hemorrágica),
- presencia de sangre en la orina (macrohematuria),
- anomalías en la función hepática,
- esterilidad en varones,
- escalofríos,
- sensación de debilidad,
- sensación general de malestar,

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.F. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO N. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659
kemex
laboratorio



- reducción de la cifra de leucocitos y fiebre (neutropenia febril).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- anemia (una cifra baja de eritrocitos) que puede provocar sensación de cansancio y somnolencia,
- propensión a hematomas debido a trombocitopenia (cifra reducida de plaquetas),
- inflamación pulmonar (neumonía),
- septicemia,
- reacciones alérgicas,
- esterilidad en mujeres (raramente irreversibles),
- dolor torácico,
- latido cardíaco rápido,
- problemas cardíacos,
- cambios en los resultados de algunos análisis de sangre,
- enrojecimiento cutáneo (rubefacción),
- daño en los nervios que puede provocar entumecimiento, dolor y debilidad (neuropatía),
- dolor en la distribución de un nervio (neuralgia),
- anorexia,
- sordera.

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- aumento del riesgo de cáncer de los glóbulos blancos (leucemia aguda) y algunos otros cánceres (cáncer de vejiga, cáncer de uréter),
- producción ineficaz de la clase mielóide de células sanguíneas (síndrome mielodisplásico),
- aumento de la liberación de hormona antidiurética de la hipófisis (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética). Esto afecta a los riñones y causa niveles bajos de sodio en su organismo (hiponatremia) y retención de líquidos, lo que provoca tumefacción cerebral debido a una cantidad excesiva de agua en su sangre. Los signos pueden incluir cefalea, cambios en la personalidad o la conducta, confusión y somnolencia,
- cambios en el latido del corazón,
- inflamación del hígado,
- erupción cutánea,
- inflamación de la piel,
- falta de menstruación (períodos),
- falta de esperma,
- mareo,
- alteración de la visión, visión borrosa,
- cambios en el color de sus uñas y su piel,
- deshidratación,
- convulsiones,
- hemorragias.

Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- disgregación de los eritrocitos e insuficiencia renal (síndrome urémico hemolítico),

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 114071
DIREC. ORA. TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZÁLEZ
PRES.



- se forman coágulos sanguíneos en todos los vasos pequeños del organismo (coagulación intravascular diseminada),
- choque,
- complicaciones que pueden producirse después del tratamiento del cáncer provocadas por productos de degradación de las células cancerosas que mueren (síndrome de lisis tumoral),
- niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia),
- presión arterial alta (hipertensión),
- presión arterial baja (hipotensión),
- angina,
- infarto de miocardio,
- oclusión de un vaso sanguíneo debido a un coágulo sanguíneo en el aparato circulatorio (tromboembolismo),
- lesión pulmonar (síndrome de dificultad respiratoria aguda),
- fibrosis pulmonar que provoca dificultad para respirar (fibrosis intersticial pulmonar crónica),
- dificultad para respirar con sibilancia o tos (broncoespasmo),
- falta de aliento (disnea),
- una afección en que el organismo o una región del organismo carecen de un suministro de oxígeno adecuado (hipoxia),
- tos,
- dolor o úlceras en la boca (estomatitis),
- náuseas, vómitos o diarrea,
- estreñimiento,
- inflamación del intestino,
- inflamación del páncreas,
- coágulo sanguíneo en el hígado (enfermedad hepática veno-oclusiva),
- hipertrofia del hígado (hepatomegalia),
- ojos o piel de color amarillo,
- reacciones de hipersensibilidad graves con fiebre (alta), manchas rojas en la piel, dolor articular y/o infección ocular (síndrome de Stevens-Jonhson),
- reacción súbita grave (de hipersensibilidad) con fiebre y ampollas en la piel/ descamación de la piel (necrólisis epidérmica tóxica),
- eritema por radiación,
- picor,
- alteración del sentido del gusto (disgeusia, hipogeusia),
- sensación de hormigueo, pinchazos, escozor o quemazón (parestesia),
- alteración del sentido del olfato (parosmia),
- degradación muscular anómala que puede provocar problemas renales (rabdomiólisis),
- calambres,
- problemas vesicales,
- problema renales, incluida insuficiencia renal,
- dolor de cabeza,
- fallo multiorgánico,
- reacción en el punto de inyección y perfusión,
- aumento de peso,

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.N. 11077
 DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE

d



- confusión,
- conjuntivitis, edema ocular,
- insuficiencia renal aguda con reducción de la cifra de eritrocitos y plaquetas (síndrome urémico hemolítico),
- insuficiencia respiratoria debido a acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar),
- acumulación de líquido en la cavidad abdominal (ascitis).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles)

- distintos tipos de cáncer, como cáncer sanguíneo (linfoma no hodgkiniano), cáncer renal, cáncer tiroideo,
- sarcoma,
- distintos tipos de trastornos sanguíneos (agranulocitosis, linfopenia, reducción de hemoglobina),
- oclusión de un vaso sanguíneo por un coágulo en el aparato circulatorio (episodios tromboembólicos), incluyendo la posibilidad de oclusión de los vasos pulmonares (embolia pulmonar),
- aumento del lagrimeo,
- zumbido de oídos,
- bloqueo de las fosas nasales (congestión nasal),
- dolor orofaríngeo,
- rinorrea,
- estornudos,
- enfermedad pulmonar veno-oclusiva,
- bronquiolitis obliterante,
- alveolitis alérgica,
- neumonitis,
- derrame pleural,
- dolor abdominal,
- hemorragia estomacal o intestinal,
- problemas/ hemorragia intestinal,
- insuficiencia hepática,
- sarpullido, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel (eritema multiforme, urticaria, eritema),
- síndrome mano-pie,
- hinchazón facial,
- aumento de la sudoración,
- endurecimiento de la piel (esclerodermia),
- espasmo y dolor muscular,
- dolor en las articulaciones,
- inflamación, esclerosis y contracción de la vejiga,
- daño o muerte fetal,
- cambios en los resultados de algunos análisis de sangre (glucemia, niveles de hormonas),
- trastorno cerebral (encefalopatía), neurotoxicidad manifestada como un síndrome caracterizado por dolor de cabeza, confusión, convulsiones y pérdida de visión (síndrome

LABORATORIO KEMEX S.A.
 NATALIA ALONSO
 M.C. 14171
 DIRECTORA B.O.V. CA

LABORATORIO KEMEX S.A.
 GUSTAVO H. GONZALEZ
 PRESIDENTE



de encefalopatía posterior reversible), sensación anómala (disestesia, hipoestesia), temblor, alteración del sentido del gusto (disgeusia, hipogeusia), alteración del sentido del olfato (parosmia), distintos tipos de trastornos cardíacos (taquicardia ventricular, choque cardíaco, derrame pericárdico, bradicardia, palpitaciones, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma),

- esterilidad en varones y mujeres,
- cambios en la frecuencia de la menstruación,
- muerte intrauterina,
- retraso del crecimiento fetal.
- efecto cardíaco sobre la prole,

5. Conservación de CICLOFOSFAMIDA KEMEX

Conservar a temperatura desde 15 °C hasta 25 °C.

Proteger de la luz y de la humedad en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Administración por vía intravenosa después de la reconstitución

La estabilidad química y física de la solución reconstituida en uso, ha sido demostrada para 24 horas a 2 °C-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser usada inmediatamente, a menos que la reconstitución haya sido realizada en un lugar con condiciones asépticas validadas. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de uso serán responsabilidad del usuario y deben ser normalmente no superior a 24 horas a 2 - 8 °C. Después de la reconstitución la solución es límpida y de aspecto incoloro a amarillo claro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Presentación

Ciclofosfamida Kemex 200 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 5, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

Ciclofosfamida Kemex 1000 mg Polvo Liofilizado para Inyectable – 1, 6, 25, 50 y 100 frascos ampolla, siendo las últimas tres para uso hospitalario exclusivo.

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE

1659

kemex

laboratorio



ANTE LA EVENTUALIDAD, DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655

Hospital Dr. A. Posadas: Tel: (011) 4654-6648/4658-7777/ 0800-3330160

CONSERVAR A TEMPERATURA DESDE 15 °C HASTA 25 °C

PROTEGER DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD EN SU ENVASE ORIGINAL

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Laboratorio Kemex S.A., Nazarre 3446/54, CABA, Argentina

Directora Técnica: Natalia Alonso MN 14071

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N° 55.159

Fecha de la última revisión: 11-2016

LABORATORIO KEMEX S.A.
NATALIA ALONSO
M.N. 14071
DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO KEMEX S.A.
GUSTAVO H. GONZALEZ
PRESIDENTE