



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2654-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-015678-16-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015678-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CICLOFOSFAMIDA RONTAG / CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA 200 mg/ml – 500 mg/ml – 1000 mg/ml; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA 50 mg; aprobada por Certificado N° 50.939.

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 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 a la firma LAFEDAR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CICLOFOSFAMIDA RONTAG / CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA 200 mg/ml – 500 mg/ml – 1000 mg/ml; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA 50 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.939, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

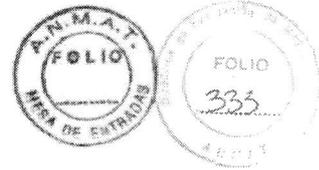
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015678-16-0

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.19 09:36:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.19 09:36:49 -0300'



Proyecto de Prospectos

CICLOFOSFAMIDA RONTAG

CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA

Inyectable liofilizado – Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

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

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de 200 mg contiene:

Ciclofosfamida anhidra	200,0	mg
Manitol	150,0	mg

Cada frasco ampolla de 500 mg contiene:

Ciclofosfamida anhidra	500,0	mg
Manitol	375,0	mg

Cada frasco ampolla de 1000 mg contiene:

Ciclofosfamida anhidra	1000,0	mg
Manitol	750,0	mg

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Ciclofosfamida anhidra	50,00	mg
Lactosa	75,00	mg
Celulosa microcristalina	25,00	mg
Glicolato de almidón sódico	7,00	mg
Estearato de magnesio	3,00	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,60	mg
Dióxido de titanio	1,00	mg
Polietilenglicol 6000	1,12	mg
Triacetina	1,44	mg

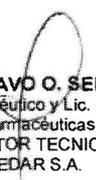
ACCIÓN TERAPEUTICA

Antineoplásico, inmunosupresor.

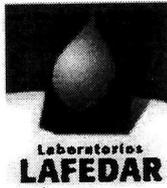
Código ATC: L01AA01

INDICACIONES

Enfermedades neoplásicas: El producto, aunque es efectivo utilizado como monoterapia en tumores susceptibles a Ciclofosfamida, con frecuencia es utilizado en forma concomitante o secuencial con otras drogas antineoplásicas.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Los siguientes tumores malignos son frecuentemente susceptibles al tratamiento con el producto:

- *Linfomas linfoblásticos*, linfoma de Hodgkin, linfoma linfocítico (nodular o difuso), linfomas decélulas grandes anaplásico, linfoma histocítico, linfoma no Hodgkin, variedad de Burkitt.
- Mieloma múltiple.
- *Leucemias*: leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica crónica por lo general es ineficaz en las crisis blásticas como esquema de citorreducción), leucemia aguda mieloblástica, leucemia aguda linfoblástica en niños, durante la fase de consolidación o de intensificación.
- *Micosis fungoides* (enfermedad avanzada).
- *Neuroblastoma*.
- *Adenocarcinoma de ovario*.
- *Retinoblastoma*.
- *Carcinoma de mama*.

Enfermedades no neoplásicas:

Síndrome nefrótico con "cambios mínimos" demostrado por biopsia en niños: La Ciclofosfamida es útil en casos cuidadosamente seleccionados de síndrome nefrótico con cambios mínimos demostrada por biopsia en niños, pero en general no es utilizada como tratamiento de primera línea.

En aquellos niños que no respondan adecuadamente a un tratamiento con adrenocorticosteroides o en quienes los adrenocorticosteroides producen efectos colaterales intolerables, la Ciclofosfamida puede producir una remisión o respuesta.

El producto no está indicado para síndrome nefrótico en adultos o para otras patologías renales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

La Ciclofosfamida es un fármaco antineoplásico sintético químicamente relacionado a las mostazas nitrogenadas. Corresponde químicamente a 2-[bis (2-cloroetil) amino] tetrahidro-2H-1, 3, 2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato.]

Modo de acción:

Se ha demostrado que la Ciclofosfamida tiene efecto citostático en muchos tipos de tumores. La Ciclofosfamida se biotransforma principalmente en el hígado por el sistema de oxidasas microsomal de función mixta. Los metabolitos activos son agentes alquilantes que transfieren grupos alquilo al ADN durante el proceso de la división celular, evitando de este modo la síntesis normal del ADN.

Otras acciones:

La Ciclofosfamida es un potente inmunosupresor. Inhibe también en forma significativa y persistente, la acción de la colinesterasa.

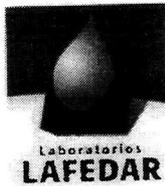
Farmacocinética

Después de la administración intravenosa, el fármaco inalterado tiene una vida media de eliminación de 3 a 12 horas, con valores de aclaramiento corporal total (CL) de entre 4 y 5,6 L/h. La farmacocinética es lineal en el rango de dosis utilizado clínicamente. Cuando la Ciclofosfamida se administró a 4,0 g/m² en una infusión de 90 minutos, la eliminación saturable en paralelo con la eliminación renal de primer orden, demuestran la cinética de la droga.

Las concentraciones de metabolitos alcanzan un nivel máximo en plasma 2 a 3 horas después de una dosis intravenosa.

GUSTAVO C. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802705-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Absorción: La Ciclofosfamida se absorbe bien tras la administración oral con una biodisponibilidad mayor al 75%.

Metabolismo: La Ciclofosfamida es un pro-fármaco inactivo. El hígado es el principal sitio de activación de la Ciclofosfamida. Aproximadamente el 75% de la dosis administrada es activada por las enzimas del sistema del citocromo P450 incluyendo CYP2A6, 2B6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C18, 2C19, y 2B6 que muestra su más alta actividad 4-hidroxilasa.

La Ciclofosfamida se activa para formar 4-hidroxiciclofosfamida que está en equilibrio con su tautómero aldofosfamida de anillo abierto. 4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida puede someterse a oxidación por la enzima aldehído deshidrogenasa para formar los metabolitos inactivos 4-cetociclofosfamida y carboxifosfamida, respectivamente. Aldofosfamida puede someterse a β -eliminación para formar los metabolitos activos mostaza fosforamida y acroleína. Esta conversión espontánea puede ser catalizada por la albúmina y otras proteínas. Menos de 5% de Ciclofosfamida puede ser desintoxicado directamente por la oxidación de la cadena lateral, lo que lleva a la formación de metabolitos inactivos 2-dicloroetil ciclofosfamida.

A dosis altas, la fracción de compuesto original convertido por 4-hidroxilación se reduce, lo que resulta en la eliminación no lineal de la ciclofosfamida en pacientes. La Ciclofosfamida parece inducir su propio metabolismo. Resultados de la autoinducción se evidencian en un aumento en el aclaramiento total, un aumento de la formación de metabolitos 4-hidroxilo y valores $t_{1/2}$ acortados después de la administración repetida a intervalos de 12-24 horas.

No se ha demostrado que un solo metabolito sea responsable de cualquiera de los efectos terapéuticos o tóxicos de la Ciclofosfamida.

Distribución: La unión a proteínas plasmáticas del compuesto original es baja, pero algunos metabolitos activos se unen a proteínas plasmáticas en un grado mayor al 60%. El fármaco es ampliamente distribuido, atraviesa la barrera hematoencefálica, la barrera placentaria y se encuentra también en el líquido ascítico.

Eliminación: La Ciclofosfamida se elimina principalmente en forma de metabolitos. Los metabolitos se excretan por vía renal, alrededor de 5% a 25% de la dosis se excreta en orina como fármaco inalterado.

Aunque se han observado niveles elevados de metabolitos de la Ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal, el aumento de la toxicidad clínica en estos pacientes no se ha demostrado.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de enfermedades neoplásicas:

Durante o inmediatamente antes de la administración de Ciclofosfamida, se debe ingerir o infundir una adecuada cantidad de líquido para forzar la diuresis y reducir el riesgo de toxicidad del tracto urinario. Por lo tanto, la Ciclofosfamida debe ser administrada preferentemente por la mañana.

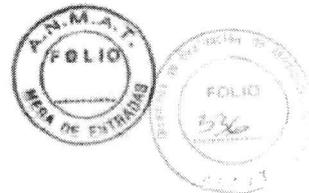
Adultos y niños:

Injectable: Cuando el producto se utiliza como el único tratamiento farmacológico antineoplásico, el curso inicial de Ciclofosfamida en pacientes sin deficiencia hematológica, por lo general, consiste de 40 a 50 mg/Kg administrados por vía intravenosa en dosis fraccionadas durante un periodo de 2 a 5 días.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.

IF-2017-2680279-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Otros regímenes intravenosos incluyen 10 a 15 mg/Kg administrados cada 7 a 10 días o 3 a 5 mg/Kg, 2 veces por semana.

Comprimidos: La dosificación oral con Ciclofosfamida se encuentra por lo general en el rango entre 1 a 5 mg/Kg/día tanto para la dosis inicial y de mantenimiento.

Se han reportado muchos otros regímenes de Ciclofosfamida intravenosa y oral. Las dosis deben ajustarse en función de la evidencia de actividad antitumoral y/o de los efectos tóxicos de la droga. El recuento total de leucocitos constituye una guía válida y objetiva para la regulación de la dosificación. La disminución transitoria de glóbulos blancos totales a 2.000 células/mm³ en tratamientos de corta duración o una reducción persistente a 3.000 células/mm³ en tratamientos continuados, se tolera sin grave riesgo de infección si no se acompaña de una marcada granulocitopenia.

En regímenes oncológicos combinados, puede ser necesario reducir la dosis de Ciclofosfamida, así como la de los otros citostáticos.

La Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables, aunque hay diferencias probablemente cuantitativas de acuerdo al sistema de diálisis que se utilice.

Los pacientes con función renal alterada pueden mostrar algunos cambios mensurables en los parámetros farmacocinéticos del metabolismo de la Ciclofosfamida, pero no hay evidencia consistente que indique la necesidad de modificación de la dosis de Ciclofosfamida en pacientes con deterioro de la función renal (ver *Precauciones y Advertencias*).

Tratamiento de enfermedades no neoplásicas:

Síndrome nefrótico con "cambios mínimos" demostrado por biopsia en niños: Se recomienda una dosis oral de 2,5 a 3 mg/Kg al día durante un período de 60 a 90 días. En hombres, la incidencia de oligospermia y la azoospermia aumenta si la duración del tratamiento con Ciclofosfamida excede los 60 días.

Los tratamientos con una duración de más de 90 días aumenta la probabilidad de esterilidad. La terapia adrenocorticoesteroide se puede ser crónica y discontinua durante el curso de la terapia con Ciclofosfamida (ver *Precauciones y Advertencias*).

Instrucciones de uso

CICLOFOSFAMIDA RONTAG está destinada para la administración intravenosa u oral.

Los medicamentos a ser administrados por vía parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar posibles partículas en suspensión y/o decoloración, antes de ser administrados. Si se observa la presencia de partículas, no deben ser administrados.

No use frascos ampolla de Ciclofosfamida que presenten signos de fusión.

Preparación de las soluciones: Añadir el diluyente al frasco ampolla y agitar energicamente para disolver. Si el polvo no se disuelve inmediatamente en forma completa, es recomendable dejar el frasco ampolla en reposo durante unos minutos.

Utilizar la cantidad de diluyente indicada en la siguiente tabla para reconstituir el producto:

Dosis de Ciclofosfamida	Cantidad de diluyente
-------------------------	-----------------------

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802705-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



100 mg	5 mL
200 mg	10mL
500 mg	25mL
1 g	50mL

Para inyección directa:

CICLOFOSFAMIDA RONTAG para uso parenteral debe ser preparado mediante la adición de solución 0,9% de cloruro de sodio estéril.

Para infusión:

CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede prepararse para uso parenteral mediante infusión utilizando cualquiera de los métodos siguientes:

1- CICLOFOSFAMIDA RONTAG reconstituida con solución 0,9% de cloruro de sodio estéril puede ser infundido sin dilución adicional.

2- CICLOFOSFAMIDA RONTAG reconstituida con solución 0,9% de cloruro de sodio estéril puede ser infundido tras una dilución adicional en:

- Solución inyectable de dextrosa 5%;
- Solución inyectable de dextrosa 5% y Solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%;
- Solución inyectable Ringer lactato;
- Solución inyectable de cloruro de sodio 0,45%.

3- CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede prepararse para uso parenteral mediante infusión, utilizando agua estéril para inyección. Sin embargo CICLOFOSFAMIDA RONTAG **reconstituida en agua, es hipotónica y no debe ser inyectada directamente.**

Antes de la infusión, la solución reconstituida en agua estéril para inyección debe ser diluida aún más en una de las siguientes soluciones:

- Solución inyectable de dextrosa 5%;
- Solución inyectable de dextrosa 5% y Solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%;
- Solución inyectable Ringer lactato;
- Solución inyectable de cloruro de sodio 0,45%.

La administración intravenosa debe llevarse a cabo preferiblemente como una infusión breve, pero con duración variable de acuerdo a la dosis administrada.

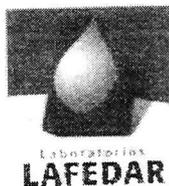
Para reducir la probabilidad de reacciones adversas que aparecen al ser la administración dependiente de la velocidad (por ejemplo, edema facial, dolor de cabeza, congestión nasal, ardor de cuero cabelludo), la Ciclofosfamida debe ser inyectada o infundida muy lentamente. La duración de la infusión también debe ser apropiada de acuerdo al volumen y el tipo de fluido a ser infundido.

Estabilidad: Las soluciones reconstituidas/diluidas de CICLOFOSFAMIDA RONTAG (para inyección directa o infusión) son químicamente estables por 24 horas a temperatura ambiente, y por 6 días en heladera. No obstante, dado que la formulación no contiene conservantes, se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de la solución y se recomienda su utilización dentro de las 8 horas de reconstituida.

Manipulación: La Ciclofosfamida es inerte hasta que se activa por las enzimas en el hígado. Sin embargo, se deben tener en cuenta las medidas normales de seguridad para agentes citostáticos cuando se prepare y elimine la solución para infusión. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, utilizar siempre guantes impermeables cuando se manipulen frasco ampollas que contengan Ciclofosfamida. Se debe evitar salpicaduras de material en los ojos. La

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802705-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Ciclofosfamida no debe ser manipulada por las mujeres que están embarazadas o que estén amamantando.

Incompatibilidades: El alcohol bencílico incrementa la velocidad de degradación de la Ciclofosfamida.

CONTRAINDICACIONES

La ciclofosfamida está contraindicada en pacientes que han demostrado una reacción de hipersensibilidad previa a la misma, a sus metabolitos o a otro componente del producto (ver *Precauciones y Advertencias*). El uso continuado de Ciclofosfamida está contraindicado en pacientes con depresión severa de médula ósea (ver *Precauciones y Advertencias*). El uso de Ciclofosfamida está contraindicado en el embarazo y en pacientes con obstrucción del flujo urinario (ver *Precauciones y Advertencias*).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

Reacciones anafilácticas, sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes: Las reacciones anafilácticas, incluyendo aquellas con resultados fatales, han sido reportadas en asociación con la Ciclofosfamida. Se ha informado posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Mielosupresión, inmunodepresión, infecciones: El tratamiento con Ciclofosfamida, dependiendo de la dosis administrada, puede producir mielosupresión y supresión significativa de la respuesta inmune. La mielosupresión inducida por Ciclofosfamida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociado con un mayor riesgo de eventos de sangrado), y anemia. La inmunosupresión severa ha dado lugar a un riesgo aumentado de desarrollar infecciones graves, a veces fatales, incluyendo sepsis y shock séptico. Infecciones asociadas con el uso de Ciclofosfamida incluyendo neumonías, han sido reportadas así como otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales, protozoarias y parasitarias. Las infecciones latentes pueden reactivarse. Las infecciones deben ser tratadas adecuadamente. La profilaxis antimicrobiana puede estar indicada en algunos casos de neutropenia por indicación del médico a cargo. En caso de episodios de neutropenia febril, se deben administrar esquemas de antibióticos y/o antimicóticos de acuerdo al cuadro clínico paciente y a la epidemiología del centro tratante. La Ciclofosfamida se debe utilizar con precaución, en todo caso, en los pacientes con deterioro severo de la función de la médula ósea y en pacientes con severa inmunosupresión. Se requiere monitorización hematológica para todos los pacientes durante el tratamiento, de manera que la dosis pueda ser ajustada de acuerdo a los valores hallados. La Ciclofosfamida no se debe administrar a los pacientes con un recuento de neutrófilos por debajo de 1.500 células/mm³ y/o un recuento de plaquetas por debajo de 50.000 células/mm³, a menos que sea esencial. El tratamiento con Ciclofosfamida puede no estar indicado, o debería ser interrumpido, o reducir la dosis, en pacientes que tienen o que desarrollan una infección grave. G-CSF puede ser administrado para reducir el riesgo de desarrollar complicaciones debidas a la neutropenia asociada al uso de Ciclofosfamida. Profilaxis primaria y secundaria con G-CSF debe considerarse en todos los pacientes que tengan riesgo alto de complicaciones por neutropenia. El nadir de la reducción en el recuento de leucocitos y recuento de plaquetas son por lo general alcanzados en las semanas 1 y 2 desde la administración del tratamiento. La médula ósea se recupera de forma relativamente rápida, y los niveles de los recuentos de células en sangre periférica se normalizan, en general, después de aproximadamente 20 días. La mielosupresión grave se debe

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



esperar en particular en pacientes previamente tratados con y/o que reciben quimioterapia concomitante y/o terapia de radiación.

Tracto urinario y toxicidad renal: La cistitis hemorrágica puede desarrollarse en pacientes tratados con Ciclofosfamida. Rara vez, esta condición puede ser grave e incluso fatal. La fibrosis de la vejiga urinaria, a veces extensa, también se puede desarrollar acompañada o no de cistitis. Células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas pueden aparecer en la orina. Estos efectos adversos parecen depender de la dosis de la Ciclofosfamida y la duración de la terapia. Tal lesión de la vejiga se piensa que es debido a los metabolitos de la Ciclofosfamida excretados en la orina. El uso de Mesna y/o la ingesta forzada de líquidos ayuda a asegurar una amplia producción de orina, exige la micción frecuente, y reduce el tiempo que el fármaco permanece en la vejiga. Esto es una buena manera de prevenir la cistitis hemorrágica. La hematuria suele desaparecer en unos pocos días después de haber suspendido el tratamiento con Ciclofosfamida, pero puede persistir. Asistencia médica y/o tratamiento de apoyo quirúrgico puede ser necesario, en raras ocasiones, para tratar los casos prolongados de cistitis hemorrágica severa. Por lo general, es necesaria la interrupción de la terapia con Ciclofosfamida en los casos de cistitis hemorrágica severa.

Hiponatremia: La hiponatremia asociada con un aumento del agua corporal total, intoxicación aguda con agua y SIADH (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética) se han reportado en asociación con la administración de Ciclofosfamida. Se han notificado casos mortales.

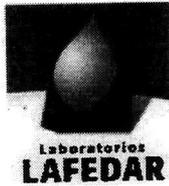
Toxicidad cardíaca. Uso en pacientes con enfermedad cardíaca: Aunque algunos casos de disfunción cardíaca han sido reportados luego de la administración de dosis recomendadas de Ciclofosfamida, no se ha podido establecer una relación causal. Toxicidad cardíaca aguda se ha informado con dosis de 2,4 g/m² o dosis tan altas como 26 g/m² de Ciclofosfamida, usualmente como parte de un régimen antineoplásico intensivo con múltiples fármacos o en conjunto con procedimientos de trasplante. La administración de radioterapia aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca por Ciclofosfamida. En unos pocos casos con dosis elevadas de Ciclofosfamida, se ha producido una insuficiencia cardíaca congestiva severa y a veces mortal después de la primera dosis de Ciclofosfamida. El examen histopatológico ha demostrado primeramente miocarditis hemorrágica. Hemopericardio se ha producido secundariamente a la miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdica. La pericarditis se ha reportado independiente de cualquier hemopericardio. No parecen detectarse anomalías cardíacas residuales, evidenciables en el electrocardiograma o ecocardiograma, en los pacientes que sobreviven episodios de toxicidad cardíaca aparente asociada con dosis altas de Ciclofosfamida. Se ha informado que la Ciclofosfamida potencia la cardiotoxicidad inducida por la Doxorubicina.

Toxicidad pulmonar: Neumonitis, fibrosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar y otras formas de toxicidad pulmonar que llevan a insuficiencia respiratoria, se han informado durante y después del tratamiento con Ciclofosfamida. La aparición tardía de neumonitis (más de 6 meses después del inicio del tratamiento con Ciclofosfamida) parece estar asociada con una alta mortalidad. La neumonitis puede desarrollarse incluso años después del tratamiento con Ciclofosfamida. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pulmonar.

Enfermedad hepática veno-oclusiva: Enfermedad veno-oclusiva hepática (VOLD) se ha informado en pacientes tratados con Ciclofosfamida. Un régimen citorreductor o de acondicionamiento en la preparación para el trasplante de

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802745-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



células precursoras hematopoyéticas que consiste de Ciclofosfamida en combinación con la irradiación corporal total, Busulfán, u otros agentes se ha identificado como el mayor factor de riesgo para el desarrollo de VOLD. Sin embargo, VOLD también se ha informado que se desarrolla gradualmente en pacientes que reciben por largos períodos bajas dosis inmunosupresoras de Ciclofosfamida

Otros factores de riesgo que predisponen a un paciente para el desarrollo de VOLD: trastornos preexistentes de la función hepática, radioterapia previa del abdomen y una condición clínica deteriorada.

Precauciones

Generales: Se deberá tener especial atención al posible desarrollo de toxicidad en pacientes que están siendo tratados con Ciclofosfamida, si se presenta alguna de las siguientes condiciones: Leucopenia o granulocitopenia, trombocitopenia, infiltración tumoral de la médula ósea, terapia anterior con rayos X, terapia previa con otros agentes citotóxicos, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.

Pruebas de laboratorio: Durante el tratamiento con Ciclofosfamida, el perfil hematológico del paciente (en particular los neutrófilos y las plaquetas) debe controlarse regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. La orina también debe ser examinada regularmente para detectar la presencia de glóbulos rojos que pueden preceder a la cistitis hemorrágica.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La Ciclofosfamida es una pro-droga que se activa en el hígado por el sistema del Citocromo P450 (ver *Farmacocinética*). Los pacientes tratados con Ciclofosfamida y agentes que reducen la activación deben ser controlados por una potencial reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de un ajuste de la dosis. La coadministración planificada o la administración secuencial de otras sustancias o tratamientos que podrían aumentar la probabilidad o gravedad de los efectos tóxicos (por medio de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas) requieren de un cuidado y evaluación individual de los beneficios y los riesgos esperados. Los pacientes que reciben estas combinaciones deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos de toxicidad para permitir una intervención inmediata.

Interacciones que afectan a la farmacocinética de la Ciclofosfamida y sus metabolitos:

- Reducción de la activación de la Ciclofosfamida que puede alterar la eficacia del tratamiento con Ciclofosfamida. Sustancias que producen un retardo de la activación de la Ciclofosfamida incluyen: Aprepitant, Bupropion, Busulfán (se ha reportado que el *clearance* de Ciclofosfamida se ha reducido y la vida media se ha prolongado en pacientes que reciben dosis altas de Ciclofosfamida en menos de 24 horas después de la dosis de Busulfán), Ciprofloxacina, Cloranfenicol, Fluconazol, Itraconazol, Prasugrel, Sulfonamidas, Tiotepa (una fuerte inhibición de la bioactivación de la Ciclofosfamida se ha reportado, por administración de Tiotepa en regímenes de quimioterapia de altas dosis cuando Tiotepa fue administrada 1 hora antes de la administración de la Ciclofosfamida).
- Un aumento de la concentración de metabolitos citotóxicos ocurren con: Allopurinol, Hidrato de cloral, Cimetidina, Disulfiran, Gliceraldehído, Inductores de enzimas microsomales hepáticas y extra hepáticas, por ejemplo, enzimas del citocromo P450 (la potencial inducción de enzimas microsomales hepáticas y extrahepáticas debe ser considerada en el caso de tratamiento previo o concomitante con sustancias que son inductoras de la actividad de dichas enzimas, tales como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan y los corticosteroides),

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Inhibidores de la proteasa. El uso de regímenes con inhibidores de la proteasa, se encontró que se asocia con un mayor incidencia de infecciones y neutropenia en los pacientes que recibieron Ciclofosfamida, Doxorubicina y Etopósido (CDE) más basado en NNRTI.

- Ondansetron: se han reportado informes de interacción farmacocinética entre Ondansetron y altas dosis de ciclofosfamida, resultando en una disminución del AUC de la ciclofosfamida.

Interacciones Farmacodinámicas e interacciones de mecanismo desconocido que afectan el uso de Ciclofosfamida:

El uso combinado o secuencial de la Ciclofosfamida y otros agentes con toxicidades similares pueden causar efectos tóxicos combinados (aumento).

- Aumento de toxicidad hematológica y/o inmunosupresión puede resultar de un efecto, combinado de la Ciclofosfamida y, por ejemplo: Inhibidores de la ECA (pueden causar leucopenia), Natalizumab, Paclitaxel (aumento de la mielotoxicidad se ha informado cuando se administró Ciclofosfamida después de la infusión de Paclitaxel), Diuréticos tiazídicos, Zidovudina, Clozapina.
- Aumento de la cardiotoxicidad puede ser resultado de un efecto combinado de la Ciclofosfamida y, por ejemplo: Antraciclinas, Citarabina, Pentostatina, Radioterapia de la región cardiaca, Trastuzumab, Aumento de la toxicidad pulmonar puede resultar de un efecto combinado de la Ciclofosfamida y, por ejemplo, Amiodarona, G-CSF, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos/macrófagos): Los informes indican un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar en los pacientes tratados con quimioterapia citotóxica que incluye Ciclofosfamida y G-CSF o GM-CSF.
- Aumento de la nefrotoxicidad puede ser resultado de un efecto combinado de la Ciclofosfamida y, por ejemplo, Anfotericina B, Indometacina (intoxicación aguda por agua ha sido reportada con el uso concomitante de Indometacina).
- Aumento de otras toxicidades: Azatioprina (mayor riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática)), Busulfan (aumento de la incidencia de la enfermedad hepática veno-oclusiva y mucositis se han informado), Inhibidores de la proteasa (aumento de la incidencia de mucositis).

Otras interacciones:

- Alcohol: Reducción de la actividad antitumoral se observó en los animales portadores de tumores durante el consumo de etanol (alcohol) concomitante con la administración de una dosis oral baja de Ciclofosfamida. En algunos pacientes, el alcohol puede aumentar vómitos y náuseas inducidas por la Ciclofosfamida.
- Etanercept: En los pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de Etanercept a un tratamiento estándar, incluyendo Ciclofosfamida, se asoció con una mayor incidencia de tumores malignos sólidos no cutáneos.
- Metronidazol: Se ha informado Encefalopatía aguda en un paciente que recibió Ciclofosfamida y Metronidazol. La asociación causal no está clara. En un estudio en animales, la combinación de Ciclofosfamida con Metronidazol se asoció con un aumento de la toxicidad de la Ciclofosfamida.
- Tamoxifeno: El uso concomitante de Tamoxifeno y quimioterapia puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Interacciones que afectan a la farmacocinética y/o acciones de otras drogas:

- Bupropion: El metabolismo de Ciclofosfamida por CYP2B6 puede inhibir el metabolismo de Bupropion.



- **Cumarinas:** Tanto el aumento como la disminución de los efectos de Warfarina han sido reportados en pacientes que recibieron Warfarina y Ciclofosfamida.
- **Ciclosporina:** Se han observado concentraciones séricas bajas de Ciclosporina en pacientes que recibieron una combinación de Ciclofosfamida y Ciclosporina respecto de los pacientes que recibieron sólo Ciclosporina. Esta interacción puede resultar en un aumento de la incidencia de la enfermedad de injerto contra huésped en los pacientes receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas.
- **Relajantes musculares despolarizantes:** El tratamiento con Ciclofosfamida provoca una inhibición marcada y persistente de actividad de la colinesterasa. Apnea prolongada puede ocurrir concurrentemente con relajantes musculares despolarizantes (por ejemplo, Succinilcolina). Si un paciente ha sido tratado con Ciclofosfamida dentro de los 10 días previos a una anestesia general, se debe prevenir al anestesista.
- **Digoxina, β -acetildigoxina:** Se ha reportado, que el tratamiento citotóxico ha provocado alteración de la absorción intestinal de Digoxina y β -acetildigoxina, en administración oral.
- **Vacunas:** Se puede esperar que los efectos inmunosupresores de la Ciclofosfamida puedan reducir la respuesta de la vacunación. El uso de vacunas a virus vivos atenuados puede conducir a infección inducida por la vacuna.
- **Verapamilo:** Se ha reportado, que el tratamiento citotóxico ha provocado alteración de la absorción intestinal de Verapamilo, en administración oral.

Interacciones con alimentos:

No se recomienda la administración concomitante de naranja o de jugo de naranja ya que contienen un compuesto que puede afectar la activación de la Ciclofosfamida, y de ese modo su eficacia terapéutica.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:

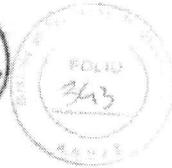
Neoplasias malignas secundarias:

Se han desarrollado tumores secundarios en algunos pacientes tratados con Ciclofosfamida utilizada sola o en asociación con otros fármacos antineoplásicos y/o con diferentes modalidades de administración.

Con mayor frecuencia, han sido descritos tumores de vejiga urinaria, neoplasias malignas mieloproliferativas o linfoproliferativas. Las neoplasias secundarias más frecuentes fueron detectadas en pacientes tratados por neoplasias primarias mieloproliferativas o linfoproliferativas con compromiso del sistema inmune. En algunos casos, el segundo tumor maligno se ha desarrollado varios años después de que el tratamiento con Ciclofosfamida se había interrumpido. En un ensayo sobre el cáncer de mama utilizando dos a cuatro veces la dosis estándar de Ciclofosfamida en combinación con Doxorubicina un pequeño número de casos de leucemia mieloide aguda secundaria se produjo dos años después de iniciado el tratamiento. Tumores malignos de vejiga urinaria generalmente han ocurrido en pacientes que previamente tenían cistitis hemorrágica. En los pacientes tratados con regímenes que contienen Ciclofosfamida para una variedad de tumores sólidos, se han publicado informes de casos aislados de tumores malignos secundarios. Se informó de un caso de carcinoma de la pelvis renal en un paciente que recibió un tratamiento a largo plazo con ciclofosfamida para la vasculitis cerebral. La posibilidad de malignidad inducida por la Ciclofosfamida

GUSTAVO O. SEIN
Farmacológico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802705-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



debe ser considerada en cualquier evaluación beneficio-riesgo para el uso de la droga.

Mutagénesis y Genotoxicidad:

La Ciclofosfamida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y se han reportado anomalías después de la terapia con Ciclofosfamida en mujeres embarazadas. Las anomalías se encontraron en dos niños y un feto de seis meses de edad nacidos de mujeres tratadas con Ciclofosfamida. Ectodactilia se encontró en dos de los tres casos. Niños normales también han nacido de mujeres tratadas con Ciclofosfamida durante el embarazo, incluyendo el primer trimestre. Si se usa este medicamento durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este medicamento, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo.

Fertilidad: La Ciclofosfamida interfiere con la ovogénesis y espermatogénesis. Puede causar esterilidad en ambos sexos. El desarrollo de esterilidad parece depender de la dosis de Ciclofosfamida, de la duración de la terapia y del estado de la función gonadal en el momento del tratamiento. La esterilidad inducida por la Ciclofosfamida puede ser irreversible en algunos pacientes.

Pacientes de sexo femenino: Amenorrea, transitoria o permanente, asociada con disminución de la secreción de estrógenos y aumento de la secreción de gonadotropina se desarrolla en una proporción significativa de mujeres tratadas con Ciclofosfamida. Las pacientes afectadas generalmente reanudan menstruaciones regularmente a los pocos meses de interrumpida la terapia. La oligomenorrea también ha sido reportada en asociación con Ciclofosfamida. Las niñas pre-púberes tratadas con Ciclofosfamida generalmente desarrollan las características sexuales secundarias normalmente, tienen menstruaciones regulares y posteriormente han concebido. Se ha reportado fibrosis ovárica con pérdida aparente de células germinales después el tratamiento prolongado con Ciclofosfamida, en niñas que recibieron este tratamiento en etapas finales de la pre-adolescencia.

Pacientes de sexo masculino: Los hombres tratados con Ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azospermia, que normalmente se asocian con un aumento de la secreción de gonadotropinas, pero la secreción de testosterona es normal. La potencia sexual y la libido generalmente permanecen inalteradas en estos pacientes. Los niños pre-púberes tratados con Ciclofosfamida pueden desarrollar las características sexuales secundarias normalmente, pero pueden tener oligospermia o azospermia y aumento de la secreción de gonadotropina. Puede ocurrir algún grado de atrofia testicular. La azospermia inducida por la Ciclofosfamida es reversible en algunos pacientes, aunque la reversibilidad puede no producirse hasta varios años después del cese de la terapia. Hombres temporalmente estériles luego del tratamiento con Ciclofosfamida han, posteriormente, engendrado niños normales.

Embarazo

Embarazo categoría D.

La Ciclofosfamida está contraindicada en el embarazo. La Ciclofosfamida atraviesa la barrera placentaria. La Ciclofosfamida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición a la Ciclofosfamida durante el embarazo puede causar defectos de nacimiento, aborto espontáneo, retraso del crecimiento fetal y efectos fetotóxicos en el recién nacido. La Ciclofosfamida es teratogénica y embriofetal, tóxica en ratones, ratas, conejos y monos. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas para evitar el embarazo. Los hombres y mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo (ver carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad).

Lactancia

La Ciclofosfamida se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas graves y el potencial de tumorigenicidad demostrado para la Ciclofosfamida en los seres humanos, se deberá decidir si se suspende la lactancia o se suspende el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Ancianos

No se encuentran datos suficientes de estudios clínicos del uso de Ciclofosfamida en pacientes de más de 65 años de edad. La experiencia post-comercialización sugiere que los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a la toxicidad de la Ciclofosfamida. En general, la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, se suele comenzar en el extremo inferior del rango de dosificación y ajustar según sea necesario sobre la base de la respuesta y tolerancia del paciente (ver *Posología y Forma de Administración*).

Pediatría

El perfil de seguridad de Ciclofosfamida en pacientes pediátricos es similar al de la población adulta (ver *Reacciones Adversas*).

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática grave puede estar asociada con disminución de la activación de la Ciclofosfamida. Esto puede alterar la eficacia del tratamiento con Ciclofosfamida por lo que se debe considerar al seleccionar la dosis y en la correcta interpretación de la respuesta a la dosis seleccionada.

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal severa, la disminución de la excreción renal puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de la Ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto puede dar lugar a aumento de la toxicidad y se deben considerar al determinar la dosis en estos pacientes (ver *Posología y Forma de Administración*). Controlar a los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 10 ml/min y 24 ml/min) para detectar signos y síntomas de toxicidad. La Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables aunque hay diferencias cuantitativas probablemente dependiendo del sistema de diálisis que se utiliza. En pacientes que requieren diálisis, se debe considerar el uso de un intervalo constante entre la administración de la Ciclofosfamida y la diálisis.

Adrenalectomía

Debido a que se ha informado que ciclofosfamida es más tóxica en perros adrenalectomizados, puede ser necesario el ajuste de las dosis de reemplazo, tanto de esteroides como de ciclofosfamida, para el paciente sometido a adrenalectomía.

Deterioro de Curación de Heridas

Ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802793-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes sometidos a tratamiento con Ciclofosfamida pueden experimentar efectos indeseables (incluyendo, por ejemplo, mareos, visión borrosa, deterioro de la capacidad visual), que podrían afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La decisión de conducir o utilizar máquinas debe hacerse sobre una base individual.

REACCIONES ADVERSAS

Información sobre las reacciones adversas asociadas con el uso de la Ciclofosfamida se establece de acuerdo con el sistema de órganos afectado o tipo de reacción. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de incidencia. Las reacciones adversas más graves se describen en la sección de ADVERTENCIAS.

Sistema Reproductivo:

Trastornos de la fertilidad (ver *Advertencias*).

Sistema digestivo:

Náuseas y vómitos ocurren comúnmente con la administración de Ciclofosfamida. Anorexia y, con menor frecuencia, se puede producir malestar o dolor abdominal y diarrea. Existen reportes aislados de colitis hemorrágica, ulceración de la mucosa oral y de ictericia durante la terapia. Estos efectos adversos en general remiten cuando se suspende el tratamiento con Ciclofosfamida.

Piel y del tejido subcutáneo:

La alopecia se produce comúnmente en los pacientes tratados con Ciclofosfamida. El pelo puede crecer de nuevo después del tratamiento con el fármaco o incluso durante el tratamiento continuado con el mismo, aunque puede ser diferente en la textura o el color.

Erupción en la piel se produce de vez en cuando, en los pacientes que recibieron el fármaco. Se puede producir pigmentación de la piel y cambios en las uñas. Rara vez se han recibido informes de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica durante la vigilancia posterior a la comercialización, debido a la naturaleza de la información de eventos adversos espontáneos, no se ha podido establecer una relación causal definitiva a la Ciclofosfamida.

Sistema hematopoyético:

La leucopenia que ocurre en los pacientes tratados con Ciclofosfamida se relaciona con la dosis de fármaco y se puede utilizar como una guía para la dosificación. La leucopenia de menos de 2.000 células/mm³ comúnmente se desarrolla en los pacientes tratados con una dosis de carga inicial de la droga, y con menor frecuencia en los pacientes con dosis menores de mantenimiento. El grado de neutropenia es particularmente importante debido a que se correlaciona con una reducción en la resistencia a las infecciones. La fiebre sin infección documentada ha sido reportada en pacientes neutropénicos.

Trombocitopenia o anemia se desarrollan ocasionalmente en pacientes tratados con Ciclofosfamida. Estos efectos hematológicos normalmente se pueden revertir mediante la reducción de la dosis del fármaco o al interrumpir el tratamiento. La recuperación de la leucopenia por lo general comienza 7 a 10 días después del cese de la terapia.

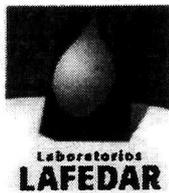
Sistema Urinario:

Cistitis y fibrosis de la vejiga (ver *Advertencias*).

Uretritis hemorrágica y necrosis tubular renal se han reportado en pacientes tratados con Ciclofosfamida. Estas lesiones suelen desaparecer tras el cese de la terapia.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802795/APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Infecciones:

Reducción de la resistencia del huésped a las infecciones (ver advertencias).

Carcinogénesis: (ver Advertencias).

Sistema respiratorio:

Se ha reportado Neumonitis intersticial como parte de la experiencia post-comercialización. Se ha informado Fibrosis pulmonar intersticial en pacientes que reciben dosis elevadas de Ciclofosfamida durante un período prolongado.

Otras:

- Reacciones anafilácticas, con desenlace fatal en algunos casos, se han reportado (ver Advertencias).
- SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH) ha sido reportado con el uso de Ciclofosfamida.
- Malestar y astenia han sido reportadas como parte de la experiencia post-comercialización.

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los ensayos clínicos o de vigilancia posterior a la comercialización. Debido a que se presentan a partir de una población de tamaño desconocido, no se pueden realizar estimaciones precisas de frecuencia.

Cardíaca: paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, shock cardiogénico, derrame pericárdico (que progresa a taponamiento cardíaco), hemorragia miocárdica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca (incluyendo resultados fatales), cardiomiopatía, miocarditis, pericarditis, carditis, fibrilación auricular, arritmia supraventricular, arritmia ventricular, bradicardia, taquicardia, palpitaciones, prolongación del intervalo QT.

Congénitos, familiares y genéticos: muerte intrauterina, malformaciones fetales, retraso del crecimiento fetal, toxicidad fetal (incluyendo mielosupresión, gastroenteritis).

Del oído y del laberinto: sordera, problemas de audición, tinnitus.

Endocrino: intoxicación por agua.

Ojo: disminución de la capacidad visual, conjuntivitis, lagrimeo.

Gastrointestinal: hemorragia gastrointestinal, pancreatitis aguda, colitis, enteritis, estomatitis, estreñimiento, inflamación de la glándula parótida.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: insuficiencia multiorgánica, deterioro físico general, enfermedad tipo influenza, reacciones en el sitio de inyección/infusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, edema, eritema), pirexia, edema, dolor en el pecho, inflamación de la mucosa, astenia, dolor, escalofríos, fatiga, malestar general, dolor de cabeza.

Hematológicas: mielosupresión, insuficiencia de la médula ósea, coagulación intravascular diseminada.

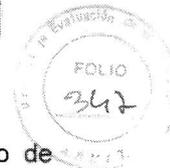
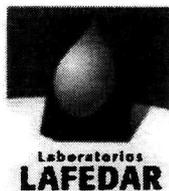
Hepática: insuficiencia hepática veno-oclusiva, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica, hepatitis, colestasis, hepatotoxicidad con insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, ascitis, hepatomegalia, aumento de la bilirrubina en sangre, función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas.

Inmunológico: inmunosupresión, shock anafiláctico e hipersensibilidad.

Infecciones: Las siguientes manifestaciones han sido asociadas con la mielosupresión y la inmunosupresión provocada por la Ciclofosfamida: aumento del riesgo y la severidad de las neumonías (incluyendo complicaciones fatales), otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales, protozoarias y, parasitarias; reactivación de infecciones latentes, (incluyendo hepatitis virales, tuberculosis), Pneumocystis Jiroveci, herpes zoster, Strongyloides, sepsis y shock séptico.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



Investigaciones: aumento de lactato deshidrogenasa en sangre, aumento de proteína C-reactiva.

Metabolismo y nutrición: hiponatremia, retención de líquidos, disminución de glucosa en sangre.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: rabdomiólisis, esclerodermia, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Neoplasias: leucemia aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma, sarcoma, carcinoma de células renales, cáncer de pelvis renal, cáncer de vejiga, cáncer de uréter, cáncer de tiroides.

Sistema nervioso: encefalopatía, convulsiones, mareos, se ha reportado neurotoxicidad y se manifiesta como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, mielopatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia, disestesia, hipoestesia, parestesia, temblor, disgeusia, hipogeusia, parosmia.

Embarazo: parto prematuro.

Psiquiátrico: estado de confusión.

Renales y urinarios: alteración de la función renal, trastorno tubular renal, nefropatía tóxica, cistitis hemorrágica, necrosis vesical, cistitis ulcerosa, retracción de vejiga, hematuria, diabetes insípida nefrogénica, células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas.

Aparato reproductor: infertilidad, insuficiencia ovárica, trastorno ovárico, amenorrea, oligomenorrea, atrofia testicular, azoospermia, oligospermia.

Respiratorio: enfermedad veno-oclusiva pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, enfermedad pulmonar intersticial, que se manifiesta por insuficiencia respiratoria (incluyendo resultados fatales), bronquiolitis obliterante, neumonía organizada, alveolitis alérgica, hemorragia pulmonar, neumonitis, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, derrame pleural, broncoespasmo, disnea, hipoxia, tos, congestión nasal, molestias nasales, dolor orofaríngeo, rinorrea.

Piel y tejido subcutáneo: necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis secundaria a la radiación, erupción cutánea tóxica, urticaria, dermatitis, ampollas, prurito, eritema, alteraciones de las uñas, edema facial, hiperhidrosis.

Síndrome de lisis tumoral: al igual que otros medicamentos citotóxicos, la Ciclofosfamida puede inducir el síndrome de lisis tumoral y la hiperuricemia en pacientes con tumores de rápido crecimiento.

Vascular: embolia pulmonar, trombosis venosa, vasculitis, isquemia periférica, hipertensión, hipotensión, rubor, sofocos

SOBREDOSIFICACION

No se conoce un antídoto específico para la Ciclofosfamida. La sobredosis se debe controlar con medidas de apoyo, incluido el tratamiento adecuado para cualquier infección concurrente, mielosupresión o toxicidad cardíaca en caso de producirse

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez:
Hospital A. Posadas:**

**(011) 4962-6666/2247
(011) 4654-6648 / 4658-7777**

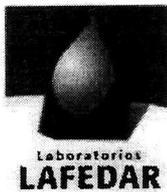
CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

PRESENTACIONES

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802799-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



CICLOFOSFAMIDA RONTAG 200 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.
CICLOFOSFAMIDA RONTAG 500 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.
CICLOFOSFAMIDA RONTAG 1000 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.
CICLOFOSFAMIDA RONTAG 50 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N°: 50.939

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomienda a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs.
Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrà 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26802795-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 15678-16-0 certif 50.939.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.03 15:57:02 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.03 15:57:03 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

CICLOFOSFAMIDA RONTAG

CICLOFOSFAMIDA ANHIDRA

Inyectable liofilizado – Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE EMPLEAR EL MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSUELTA CON UN MEDICO.

NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETO UN MEDICO.

TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.

¿QUE CONTIENE CICLOFOSFAMIDA RONTAG?

Cada frasco ampolla de CICLOFOSFAMIDA RONTAG 200 mg, contiene 200 mg de Ciclofosfamida anhidra como ingrediente activo y manitol como ingrediente inactivo.

Cada frasco ampolla de CICLOFOSFAMIDA RONTAG 500 mg, contiene 500 mg de Ciclofosfamida anhidra como ingrediente activo y manitol como ingrediente inactivo.

Cada frasco ampolla de CICLOFOSFAMIDA RONTAG 1000 mg, contiene 1000 mg de Ciclofosfamida anhidra como ingrediente activo y manitol como ingrediente inactivo.

Cada comprimido recubierto de CICLOFOSFAMIDA RONTAG 50 mg, contiene 50 mg de Ciclofosfamida anhidra como ingrediente activo y lactosa, celulosa microcristalina, glicolato de almidón sódico, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000 y triacetina como ingredientes inactivos.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802691-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



¿QUÉ ES Y PARA QUE SE USA CICLOFOSFAMIDA RONTAG?

La Ciclofosfamida es un fármaco citotóxico o fármaco anticancerígeno, que interfiere con el crecimiento de las células cancerosas, con la finalidad de eliminarlas y evitar su propagación. La Ciclofosfamida también puede afectar el crecimiento de las células normales del cuerpo. Esto podría llevar a efectos secundarios no deseados.

La Ciclofosfamida se utiliza para tratar diferentes tipos de cáncer:

Ciclofosfamida puede ser utilizado solo o en combinación con otros medicamentos para tratar:

- Linfomas.
- Mieloma múltiple.
- Leucemias.
- Micosis fungoide.
- Neuroblastoma.
- Carcinoma de mama.
- Retinoblastoma.
- Adenocarcinoma de ovario.

En ocasiones, algunos médicos pueden recetar CICLOFOSFAMIDA RONTAG para otras condiciones no relacionadas con el cáncer, su médico le dirá si esto se aplica a usted.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR CICLOFOSFAMIDA RONTAG?

NO se le dará CICLOFOSFAMIDA RONTAG si:

- Alguna vez ha tenido una reacción alérgica a la Ciclofosfamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Una reacción alérgica puede incluir dificultad para respirar, sibilancias (silbidos al respirar), erupción cutánea, picazón o edema de la cara y los labios.
- La médula ósea no funciona correctamente (especialmente si ha recibido previamente quimioterapia o radioterapia). Le harán análisis de sangre para comprobar el estado de su médula ósea.
- Tiene una infección del tracto urinario, que puede ser reconocido como un dolor o molestias al pasar la orina (cistitis).
- Tiene actualmente alguna infección severa no controlada.
- Tiene problemas en los riñones o en la vejiga grave.
- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene obstrucción al flujo de la orina que se manifiesta como dificultad en la micción.

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de recibir CICLOFOSFAMIDA RONTAG su médico deberá chequear si:

- Usted tiene alguna de las siguientes condiciones:
 - Recibió anteriormente radioterapia;
 - Prolongación del intervalo QT/QTc o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT/QTc;
 - Problemas de electrolitos o condiciones que podrían conducir a trastornos electrolíticos; Cáncer que se ha diseminado al cerebro;
 - Recuento bajo de glóbulos blancos;
 - Recuento bajo de plaquetas;
 - Recuento bajo de glóbulos rojos;
 - Cáncer que se ha diseminado a la médula ósea;
 - Problemas en el hígado;
 - Problemas en los riñones;
 - Dificultad para orinar;
 - Cistitis (infección de la vejiga);
 - Infecciones activas;

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802691-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



- Creatinina sérica anormal.
- Usted ha tenido una cirugía en los últimos 10 días, o tendrá cualquier tipo de cirugía próxima, incluyendo cirugía dental; la Ciclofosfamida puede interferir con la curación normal de las heridas.
- Usted está por recibir cualquier vacuna.
- Usted tiene alguna alergia a este medicamento o a sus componentes.
- Usted está embarazada o puede quedar embarazada o está amamantando a un bebé.
- Usted es hombre y es probable que pueda concebir un hijo.

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

Advertencias y precauciones

CICLOFOSFAMIDA RONTAG solo deberá ser usada bajo supervisión de un médico con experiencia en el uso de esta droga. Serios efectos adversos pueden ocurrir con el uso de Ciclofosfamida, incluyendo:

CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede tener efectos sobre la sangre y el sistema inmunológico. Las células sanguíneas se producen en la médula ósea. Se producen tres tipos diferentes de células sanguíneas: - Los glóbulos rojos, que transportan oxígeno por todo el cuerpo - Los glóbulos blancos, que combaten las infecciones y - Plaquetas, las cuales ayudan a evitar los sangrados.

Después de tomar CICLOFOSFAMIDA RONTAG, el recuento de sangre de los tres tipos de células se reducirá. Este es un efecto secundario inevitable de la Ciclofosfamida. Su hemograma alcanzará su nivel más bajo de 5 a 10 días después de empezar a tomar Ciclofosfamida y permanecerá bajo hasta unos días después de haber terminado el tratamiento. La mayoría de las personas se recuperan, con un recuento sanguíneo normal, dentro de 21 a 28 días. Si usted ha recibido una importante cantidad de la quimioterapia en el pasado, puede tardar un poco más para volver a la normalidad.

Usted puede encontrarse más propenso a contraer infecciones cuando baja su recuento sanguíneo. Trate de evitar el contacto cercano con personas que tengan tos, resfríos u otras infecciones que puedan ser potencialmente contagiosas. Su médico indicara un tratamiento adecuado si cree que tiene o está en riesgo de desarrollar una infección. Durante el tratamiento su médico deber controlar regularmente el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Puede ser posible que tengan que reducirle la dosis o retrasar su próxima dosis.

La CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede afectar la cicatrización de heridas. Mantener las heridas limpias y secas, y comprobar que están curando normalmente.

- Es importante mantener sus encías saludables, ya que se pueden producir úlceras en la boca e infecciones. Pregúntele a su médico acerca de esto si no está seguro.
- La CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede dañar el revestimiento de la vejiga, causando sangrado en la orina y dolor al orinar. Su médico sabe que esto puede ocurrir y, de ser necesario, le dará un medicamento llamado Mesna que protegerá su vejiga (Mesna puede ser administrado a usted como una breve inyección, o mezclado en la solución de goteo con la CICLOFOSFAMIDA RONTAG, o en forma de comprimidos).
- La mayoría de las personas que reciben CICLOFOSFAMIDA RONTAG junto con Mesna no desarrollan problemas con la vejiga. Si usted nota que tiene sangre en la orina, debe informar a su médico inmediatamente, ya que puede ser necesario que le administre dosis mayores de Mesna o un mayor volumen de hidratación.
- Medicamentos para el cáncer y la terapia de radiación pueden aumentar el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer, lo que puede ocurrir años

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

después de haber terminado su tratamiento con CICLOFOSFAMIDA RONTAG. La Ciclofosfamida tiene un mayor riesgo de causar cáncer en el área de la vejiga.

- CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede causar daño al corazón o afectar el ritmo de sus latidos. Esto aumenta con dosis más altas de Ciclofosfamida, si usted está siendo tratado con radiación u otros medicamentos de quimioterapia o si usted es mayor de 65 años. Su médico controlará su corazón cuidadosamente durante el tratamiento.
- CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede causar inflamación o fibrosis de los pulmones. Esto puede ocurrir luego de seis meses después de su tratamiento. Si usted comienza a tener dificultad para respirar consulte a su médico de inmediato.
- CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede tener efectos severos en el hígado. Si usted aumenta de peso, tiene dolor de hígado e ictericia repentina avise a su médico de inmediato.
- Pueden producirse adelgazamiento del cabello o calvicie. Su cabello debe volver a crecer normalmente, aunque puede ser diferente en la textura o el color.
- La Ciclofosfamida puede hacerle sentir decaído o enfermo. Esto puede durar cerca de 24 horas después de recibir Ciclofosfamida. Es posible que tenga que tomar medicamentos para manejar la sensación de malestar. Pregúntele a su médico acerca de esto.

Uso de CICLOFOSFAMIDA RONTAG con otros medicamentos

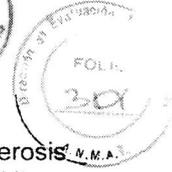
Dígale a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso medicamentos de venta libre, vitaminas, suplementos nutricionales, hierbas medicinales. En particular, informe acerca de los siguientes medicamentos o tratamientos, ya que pueden interferir en la acción de la Ciclofosfamida:

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de Ciclofosfamida:

- Aprepitant (utilizado para prevenir náuseas y vómitos)
- Bupropion (un antidepresivo)
- Busulfán, Tiotepa (utilizado para tratar el cáncer)
- Ciprofloxacina, Cloranfenicol (utilizado para tratar infecciones bacterianas)
- Fluconazol, Itraconazol (utilizado para tratar infecciones por hongos)
- Prasugrel (usado para hacer más fluida la sangre)
- Sulfonamidas, tales como Sulfadiazina, Sulfasalazina, Sulfametoxazol (utilizado para tratar infecciones bacterianas)

Los siguientes medicamentos pueden aumentar la toxicidad de Ciclofosfamida:

- Allopurinol (usado para disminuir la formación de ácido úrico)
- Azatioprina (usado para reducir la actividad del sistema inmunológico)
- Hidrato de cloral (utilizado para tratar el insomnio)
- Cimetidina (utilizado para reducir el ácido estomacal)
- Disulfiram (utilizado para tratar el alcoholismo)
- Gliceraldehído (utilizado para tratar las verrugas)
- Inhibidores de la proteasa (utilizados para tratar virus)
- Ondansetron (utilizado para evitar vómitos)
- Medicamentos que inducen la actividad enzimas hepáticas, tales como: Rifampicina (utilizada para tratar las infecciones bacterianas); Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia); Hierba de San Juan (planta medicinal para la depresión leve); Corticosteroides (utilizados para tratar la inflamación).
- Medicamentos que pueden aumentar los efectos tóxicos sobre las células de la sangre y la inmunidad: Inhibidores de la ECA (utilizados para tratar la



presión arterial alta); Natalizumab (utilizado para tratar la esclerosis múltiple); Paclitaxel (utilizado para tratar el cáncer); diuréticos tiazídicos como Hidroclorotiazida o Clortalidona (utilizado para tratar la presión arterial alta o la retención de líquidos); Zidovudina (utilizado para tratar virus); Clozapina (utilizados para tratar los síntomas de algunos trastornos psiquiátricos).

- Los medicamentos o tratamientos que pueden aumentar los efectos tóxicos sobre el corazón: Antraciclinas tales como Bleomicina, Doxorubicina, Epirubicina, Mitomicina (utilizado para tratar el cáncer); Citarabina, Pentostatina, Trastuzumab (utilizado para tratar el cáncer); la radiación en el área de su corazón.
- Los medicamentos que pueden aumentar los efectos tóxicos sobre los pulmones: Amiodarona (usada para tratar irregularidades en el ritmo cardíaco); G-CSF, GM-CSF hormonas (utilizados para aumentar el número de células blancas de la sangre después de la quimioterapia).
- Los medicamentos que pueden aumentar los efectos tóxicos sobre los riñones Anfotericina B (utilizado para tratar Infecciones por hongos); Indometacina (utilizado para tratar el dolor y la inflamación).

Otros medicamentos que pueden afectar o ser afectados por CICLOFOSFAMIDA RONTAG incluyen:

- Etanercept (utilizado para tratar la artritis reumatoide)
- Metronidazol (utilizado para tratar infecciones bacterianas o protozoarias)
- Tamoxifeno (utilizado para tratar el cáncer de mama)
- Bupropion (utilizado para ayudar a dejar de fumar)
- Cumarínicos como la Warfarina (utilizada para mantener la sangre más fluida) Ciclosporina (utilizado para reducir la actividad del sistema inmunológico)
- Succinilcolina (utilizado para relajar los músculos antes de una cirugía)
- Digoxina, B-Acetildigoxina (utilizado para el tratamiento de enfermedades del corazón)
- Vacunas
- Verapamilo (utilizado para tratar la presión arterial alta, la angina de pecho o latidos irregulares del corazón)

Uso de CICLOFOSFAMIDA RONTAG con alimentos y bebidas

Cuando usted recibe la Ciclofosfamida en forma oral, no se recomienda la administración concomitante de naranja o de jugo de naranja, puede disminuir la eficacia de la Ciclofosfamida, consulte a su médico.

Beber alcohol puede aumentar las náuseas y los vómitos causados por la Ciclofosfamida.

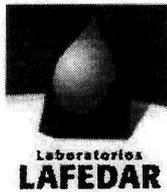
Embarazo, lactancia y anticoncepción

No es conveniente quedar embarazada mientras está recibiendo CICLOFOSFAMIDA RONTAG. Esto es debido a que esta medicación puede causar aborto involuntario o dañar al feto. Digale a su médico si usted está embarazada, piensa que puede estar embarazada o está tratando de quedarse embarazada.

- Los hombres y las mujeres no deben intentar tener un hijo durante o por lo menos 6 a 12 meses después del tratamiento. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz. Pregúntele a su médico.
- La Ciclofosfamida puede afectar su capacidad de tener hijos en el futuro. Es por ello conveniente que converse con su médico acerca de la posibilidad de congelar muestras de semen u óvulos antes de comenzar el tratamiento.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



- No dé el pecho mientras está en tratamiento con Ciclofosfamida. Pregúntele a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Algunos de los efectos secundarios del tratamiento con Ciclofosfamida podrían afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas de forma segura. Su médico decidirá si es seguro que lo haga.

Qué hacer si tiene que ver a un médico diferente, o tiene que ir a un hospital

Si usted ve cualquier otro médico o tienen que ir al hospital por cualquier motivo, comuníquese a ellos qué medicamentos está tomando. No tome ningún otro medicamento a menos que su médico sepa que usted está tomando CICLOFOSFAMIDA RONTAG.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, CICLOFOSFAMIDA RONTAG puede causar efectos no deseados, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden ocurrir a veces varios meses después de terminar el tratamiento. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

Informe a su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

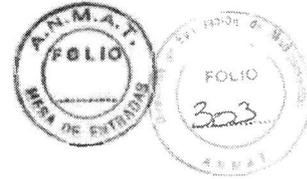
- Reacciones alérgicas, signos de esto serían la falta de aire, sibilancias, erupción cutánea, picazón o edema de la cara y los labios (hipersensibilidad). Las reacciones alérgicas graves pueden producir dificultad en la respiración o shock, con un posible resultado de muerte (shock anafiláctico, reacción anafiláctica/ anafilactoide).
- Aparición de moretones sin tener golpes previos, o sangrado de las encías. Esto puede ser una señal de que su nivel de plaquetas en la sangre sea demasiado bajo.
- La reducción en la efectividad de su sistema inmunológico (inmunosupresión) producto del efecto de la Ciclofosfamida, aumenta el riesgo y la gravedad de las infecciones bacterianas, fúngicas, virales, por protozoos o parásitos. Una disminución de su recuento de glóbulos blancos, que su médico comprobará durante su tratamiento, no le causará ningún signo ni síntoma, pero usted estará más propenso a contraer infecciones. Por lo que si usted piensa que tiene una infección (fiebre, sensación de frío y escalofríos, o calor y sudoración, o cualquier signo de infección, como tos, o escozor al orinar), es muy posible que necesite antibióticos para combatir las infecciones, y por lo tanto es fundamental que consulte a su médico que será quien los indique y nunca decida automedicarse en estos casos. También puede ocurrir reactivación de infecciones que ha tenido anteriormente (infección latente) e infecciones graves por difusión a través de la sangre que puede conducir a una disminución peligrosa de la presión arterial con riesgo de cuadros severos, incluyendo la muerte (sepsis o shock).
- Muy pálido, aletargado y cansado. Esto puede ser una señal de disminución de los glóbulos rojos (anemia). Por lo general, no se requiere tratamiento, su cuerpo eventualmente reemplazará a las células rojas de la sangre. Si la anemia es muy importante es posible que requiera una transfusión sanguínea.
- Presencia de sangre en la orina, dolor al orinar, o menor pasaje de orina.

Otros posibles efectos adversos

Sangre y sistema linfático:

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



- Disminución de la actividad de la médula ósea (mielosupresión). Esto puede causar una disminución en el número de células en la sangre:
 - Glóbulos blancos, que combaten las infecciones (leucopenia, linfopenia, neutropenia). Esto puede estar asociado con fiebre (neutropenia febril).
 - Plaquetas, que ayudan a la coagulación de la sangre (trombocitopenia).
 - Glóbulos rojos, que transportan oxígeno por todo el cuerpo (anemia). Esto puede estar asociado con una disminución en su capacidad para transportar oxígeno (disminución de la hemoglobina).
 - Glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, al mismo tiempo (pancitopenia)
- Alteración de la coagulación de la sangre que condiciona el riesgo de presentar sangrados en diferentes lugares del cuerpo (coagulación intravascular diseminada).

Cánceres

- Cáncer de sangre (leucemia)
- Alteraciones de la maduración de la médula ósea (síndrome mielodisplásico).
- Cáncer del sistema linfático (linfomas)
- Tumores secundarios en diversas partes del cuerpo, a menudo en la zona de la vejiga.
- Cambios en el metabolismo causado por la ruptura de las células cancerosas (síndrome de lisis tumoral).

Sistema Endócrino

- Inflamación del cerebro debido a un exceso de agua en la sangre (intoxicación por agua). Los signos de esta pueden ser dolor de cabeza, cambios en la personalidad o el comportamiento, confusión, somnolencia.
- Aumento de la liberación de la hormona antidiurética de la glándula pituitaria. Esto afecta a los riñones que causan los niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia) y la retención de agua.

Metabolismo y Nutrición

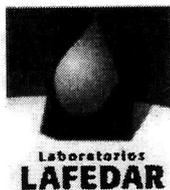
- Pérdida del apetito (anorexia)
- Bajos niveles sanguíneos de sodio que pueden causar cansancio y confusión, contracciones musculares, convulsiones y coma (hiponatremia)
- Acumulación de líquido en el cuerpo (retención de agua), lo que puede visualizarse como líquido debajo de la piel o edema de las extremidades.
- Niveles altos de azúcar en la sangre que pueden causar sed, cansancio e irritabilidad (hiperglucemia)
- Niveles bajos de azúcar en la sangre que pueden causar confusión y sudoración (hipoglucemia)
- Deshidratación

Aparato digestivo

- Náuseas y vómitos
- Inflamación de los intestinos o del intestino que puede resultar en sangrado (enteritis, enterocolitis hemorrágica)
- Sangrado en su estómago o intestinos (hemorragia gastrointestinal)
- Molestias de abdomen o estómago severo y dolor de espalda, esto puede ser causado por la inflamación del páncreas (pancreatitis aguda)
- Inflamación que causa dolor abdominal o diarrea (colitis)

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



- Estreñimiento o diarrea
- Úlceras en el revestimiento del aparato digestivo (ulceración de la mucosa)
- Inflamación de la mucosa de la boca, incluyendo úlceras (estomatitis)
- Hinchazón de las glándulas del cuello (inflamación de la glándula parótida).

Trastornos psiquiátricos

Confusión

Sistema Nervioso

Efectos sobre el cerebro (encefalopatía), signos de esto pueden ser problemas en pensar o concentrarse, estado de alerta, alteraciones de la personalidad, cansancio, convulsiones, espasmos musculares, y temblores.

- Convulsiones
- Mareos
- Un síndrome llamado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, que puede causar inflamación del cerebro, dolor de cabeza, confusión, y pérdida de la visión.
- Efectos sobre la médula espinal (mielopatía), que puede causar entumecimiento debilidad y hormigueo en las manos, pérdida de habilidades motoras.
- Trastorno de los nervios que puede causar debilidad, hormigueo o adormecimiento (neuropatía periférica). Esto podría ser en más de un conjunto de nervios (polineuropatía) El dolor de los nervios, que también puede sentirse como una sensación de dolor o ardor (neuralgia)
- Hormigueo o entumecimiento, a menudo en las manos o los pies (parestesia)
- Agitación (temblores)
- Cambios en el sentido del tacto (disestesia) o pérdida de la sensibilidad (hipoestesia)
- Cambios en el sentido del gusto (disgeusia) o pérdida del gusto (hipogeusia)
- Cambios en el sentido del olfato (parosmia).

Ojos y Oídos

- Visión borrosa, disminución o pérdida de la visión
- Inflamación de los ojos (conjuntivitis)
- Aumento de la formación de lágrimas (lagrimeo)
- Sordera o discapacidad auditiva
- Zumbidos en los oídos (tinnitus)

Corazón y Circulación

- Enfermedad cardíaca (infarto de miocardio)
- Cambios en el ritmo cardíaco (arritmia) que puede ser perceptible en el pecho (palpitaciones): latido cardíaco irregular (fibrilación), latido cardíaco rápido (taquicardia), que puede ser potencialmente mortal (taquicardia ventricular), latidos del corazón más lentos (bradicardia)
- Disminución de la capacidad corazón de bombear suficiente sangre a todo el cuerpo, que puede poner en riesgo la vida (shock cardiogénico, insuficiencia cardíaca o paro cardíaco)
- Enfermedad del músculo cardíaco (miocardiopatía)
- Inflamación de los tejidos dentro o alrededor del corazón (miocarditis, pericarditis)
- Acumulación de líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico). El aumento de la presión de este líquido puede detener el corazón (taponamiento cardíaco)

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



- ECG anormal (registro gráfico del corazón)
- Coágulos sanguíneos en los pulmones que causa dolor en el pecho y falta de aire (embolia pulmonar)
- Coágulo de sangre, por lo general en una pierna, lo que provoca dolor e inflamación (edema) o enrojecimiento (trombosis venosa)
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis)
- Reducción del suministro de sangre a las manos y los pies (isquemia periférica). Esto puede causar dolor, debilidad, entumecimiento, úlceras, cambios en el color o la temperatura de la piel
- Presión arterial alta o baja (hipertensión, hipotensión)
- Enrojecimiento de la piel (enrojecimiento), que podrá ir acompañado de sensación de calor o sudoración (calores).

Pulmones

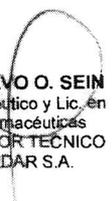
- Disminución de la capacidad de sus pulmones para transferir oxígeno a la sangre (insuficiencia respiratoria)
- Coágulos sanguíneos en los pulmones, lo que causa dolor de pecho y dificultad para respirar (enfermedad veno-oclusiva pulmonar)
- Cicatrización de los pulmones que causa dificultad para respirar (fibrosis pulmonar)
- Condiciones que causen la inflamación de los pulmones que puede causar dificultad para respirar, tos y aumento de la temperatura o la cicatrización de los pulmones (síndrome de distrés respiratorio agudo neumonitis, bronquiolitis obliterante, neumonía, alveolitis alérgica).
- Líquido en o alrededor de los pulmones (edema pulmonar, derrame pleural)
- Aumento de la presión arterial en los pulmones que puede causar dificultad respirar, fatiga, tos, angina de pecho, desmayos, edema periférico (hipertensión pulmonar)
- Dificultad al respirar o sibilancias (broncoespasmo, disnea)
- Disminución de los niveles de oxígeno en su cuerpo (hipoxia)
- Tos
- Obstrucción o goteo de la nariz
- Dolor en la parte posterior de la garganta.

Hígado

- Aumento de tamaño del hígado (hepatomegalia)
- Color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- Bloqueo de las pequeñas venas del hígado (enfermedad hepática veno-oclusiva) que pueden causar aumento de peso, aumento del tamaño del hígado, dolor e ictericia.
- Condiciones que causan la inflamación del hígado que puede causar ictericia, pérdida de peso y malestar general (hepatitis)
- Interrupción de la formación de la bilis por el hígado que puede causar picazón, ictericia, heces de color claro, orina de color oscuro (colestasis)
- Una acumulación de toxinas en el cuerpo debido a una insuficiencia hepática (hepatotoxicidad). Esto puede afectar el cerebro y puede causar confusión, disminución de la conciencia o coma (encefalopatía hepática)
- Una acumulación de líquido en el abdomen que causa inflamación del abdomen y dificultad para respirar (ascitis).

Piel y tejido subcutáneo

- Condiciones que amenazan la vida, que causan erupciones, úlceras, dolor de garganta, fiebre, conjuntivitis, la separación de las capas de la piel (necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson)


GUSTAVO O. SEIM
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

- Hinchazón, entumecimiento, bultos rojos y descamación de la piel de las manos y los pies (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar)
- Erupción cutánea rojo oscura, con picor (urticaria)
- Inflamación de la piel que puede causar erupción, ampollas, picazón, úlceras, secreción y cicatrización (dermatitis)
- Enrojecimiento y ampollas en la piel que aparecen meses o años después del tratamiento (dermatitis secundaria a la radiación)
- Erupción roja con picazón de la piel y que puede desarrollarse en las aftas (eritema multiforme)
- Cambios en el color de las uñas y la piel
- Separación de la uña que puede hacer que la misma se caiga
- Deshidratación
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis)
- Edema de la cara
- Pérdida de pelo (alopecia)

Musculoesqueléticos y del tejido conyuntivo

- Degradación muscular anormal que puede conducir a problemas renales (rabdmiolisis)
- Enfermedad grave que produce un engrosamiento de la piel y del tejido conectivo en sus órganos internos (esclerodermia)
- Espasmos musculares
- Dolor muscular (mialgia), o dolor en las articulaciones (artralgias)

Renales y urinarios

- Disminución de la capacidad de su riñón para eliminar adecuadamente las toxinas y productos de desecho de la sangre (insuficiencia renal), que puede provocar amenaza de vida.
- Cambios en los tejidos de los riñones que les impiden trabajar correctamente (necrosis tubular renal, daño tubular)
- Daño a los riñones por las toxinas en la sangre (nefropatía tóxica)
- Dolor y dificultad para orinar (cistitis)
- Sangre en la orina (hematuria)
- Inflamación del revestimiento de la vejiga que causa dolor, sangrado, sangre en la orina, disminución del flujo de orina (cistitis hemorrágica)
- Inflamación de la uretra que causa dolor y sangrado (ureteritis hemorrágica) Vejiga: muerte de las células y los tejidos (necrosis), ulceración o cicatrización (fibrosis)
- Disminución en el tamaño de la vejiga (contractura de la vejiga)
- Cambios en las células de la mucosa de la vejiga
- Aumento de los niveles de creatinina y nitrógeno de urea en la sangre. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar esto.

Embarazo v fertilidad

- Parto prematuro
- Infertilidad. La producción de espermatozoides en los hombres y la producción de ovocitos en las mujeres se pueden reducir o detener. En algunos casos, esto puede ser permanente
- Ausencia de períodos menstruales (amenorrea) o la frecuencia reducida (oligomenorrea) Disminución de tamaño de los testículos (atrofia testicular)
- Disminución de la hormona estrógeno en la sangre
- Aumento de la gonadotropina en la sangre
- El uso en pacientes jóvenes puede resultar en algunos trastornos de la fertilidad futura.



Trastornos congénitos y genéticos

- Reducción en el crecimiento, deformidades o muerte del feto en el útero.
- Efectos tóxicos sobre el feto, como la mielosupresión y la gastroenteritis.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

- Fallo multiorgánico, con riesgo de muerte
- Deterioro físico general
- Síntomas similares a la gripe, tales como dolor de cabeza, fiebre, escalofríos, dolor articular y muscular, debilidad, cansancio
- Dolor en el pecho
- Hinchazón
- En el lugar de inyección/infusión pueden producirse reacciones tales como hinchazón, enrojecimiento, dolor, inflamación, daño tisular, muerte del tejido, formación de coágulos
- Inflamación de las paredes de sus cavidades corporales (inflamación de la mucosa).

Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico de inmediato.

¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

CICLOFOSFAMIDA RONTAG se la administrará a usted un médico o enfermero.

Se puede administrar en forma de inyección (polvo liofilizado para inyectable o por vía oral (comprimidos recubiertos).

Dosis habitual

Su médico decidirá la cantidad de medicamento que necesita y cuando se le debe administrar.

La cantidad de CICLOFOSFAMIDA RONTAG que se le administre depende de:

- El tipo de enfermedad que usted tiene.
- Su constitución física (una combinación de su altura y peso).
- Su estado de salud general.
- Si se le están dando otros medicamentos contra el cáncer o radioterapia.

La Ciclofosfamida se administra generalmente como una serie de ciclos de tratamiento. Después de cada ciclo hay un descanso (un período en que no se da Ciclofosfamida) antes del próximo ciclo.

Olvido de dosis

Si se olvida de su tratamiento programado, comuníquese con su médico tan pronto como sea posible para programar su próximo tratamiento.

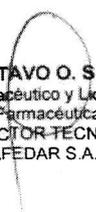
Uso en ancianos y en insuficiencia hepática o renal

Su médico puede tener que cambiar la cantidad de medicamento que se le administra y controlarlo más seguido si:

- tiene problemas de hígado o riñones
- tiene una edad mayor a 65 años

Uso en pediatría

Los niños han recibido Ciclofosfamida. No se han reportado reacciones adversas específicas para este grupo. Los efectos observados en niños son similares a los de la población adulta.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO O. GUIMAREY
Presidente



¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

En caso de una sobredosis, o que un niño tome contacto accidental con la droga llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ": 4962-6666/2247. 0800-444869441.

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 4658-7777 / 0800-333-0160

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO

"ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS".

FORMA DE CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 25° C.

PRESENTACIONES

CICLOFOSFAMIDA RONTAG 200 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.
CICLOFOSFAMIDA RONTAG 500 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.
CICLOFOSFAMIDA RONTAG 1000 mg: Envase conteniendo 1 frasco ampolla.
CICLOFOSFAMIDA RONTAG 50 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 50.939

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrà 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-26802681-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 3 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 15678-16-0 certif 50.939

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.03 15:56:44 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.03 15:56:44 -03'00'