



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

DISPOSICIÓN N° 2751

BUENOS AIRES, 05 MAY 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016370-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto CICLOFOSFAMIDA FILAXIS / CICLOFOSFAMIDA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 100 mg; 200 mg; 500 mg; 1 g; GRAGEAS 50 mg, autorizado por el Certificado N° 42.545.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que de fojas 224 a 225 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación Medicamentos.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°
2751

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 98 a 127, prospectos de fojas 49 a 64, 65 a 80 y 81 a 96, e información para el paciente de fojas 188 a 199, 200 a 211 y 212 a 223, desglosando de fojas 98 a 107, 49 a 64 y 188 a 199, para la Especialidad Medicinal denominada CICLOFOSFAMIDA FILAXIS / CICLOFOSFAMIDA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, 100 mg; 200 mg; 500 mg; 1 g; GRAGEAS 50 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS FILAXIS S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.545 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para



"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown, en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

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

DISPOSICIÓN Nº 2751

el paciente, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-016370-13-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

2751

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

o

sd

2751

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
1 g
Polvo liofilizado para inyectable**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 1g.
Excipientes: Manitol

PRESENTACIÓN

1 frasco ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.545

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

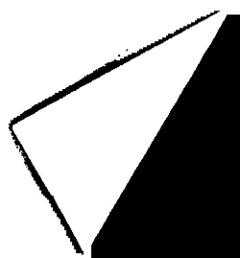
Lote:
Vto:

Nota:

Las siguientes presentaciones responden al mismo texto aquí descripto:
Ciclofosfamida Filaxis 1 g x 3 frascos ampolla.


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis



27511

99

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
1 g
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 1g. Excipientes: Manitol

Ver prospecto adjunto

Conservar por debajo de los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 42.545

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Pcia. de Buenos Aires. Argentina

Lote:

Vto:

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

100

2751

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
500 mg
Polvo liofilizado para inyectable**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 500 mg. Excipientes: Manitol

PRESENTACIÓN

6 frascos ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

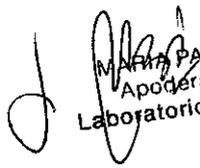
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.545

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Lote:

Vto:


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
500 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 500 mg. Excipientes: Manitol

Ver prospecto adjunto

Conservar por debajo de los 25°C.

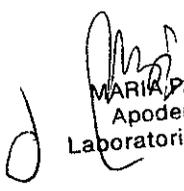
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

E.M.A.M.S. Certificado N° 42.545

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina

Lote:
Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Farm. L.E.
Jefe de

2751

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
200 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 200 mg. Excipientes: Manitol

PRESENTACIÓN

5 frascos ampolla

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

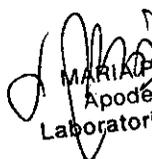
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.545

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751

103

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
200 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Conservar por debajo de los 25°C.

E.M.A.M.S. Certificado N° 42.545
Laboratorios Filaxis S.A.

Lote:
Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751

104

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
100 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 100 mg. Excipientes: Manitol

PRESENTACIÓN 10 frascos ampolla.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de los 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.545

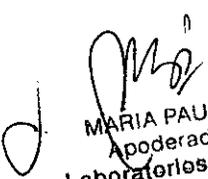
Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751

105

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
100 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Conservar por debajo de los 25°C.

E.M.A.M.S. Certificado N° 42.545
Laboratorios Filaxis S.A.

Lote:
Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
50 mg
Grageas**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada gragea contiene: ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 50 mg.
Excipientes: lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, talco, estearato de magnesio, PVP (Kollidon K30), croscaramelosa sódica. Cobertura: acetofalato de celulosa, carbonato de calcio, gelatina, talco, azúcar, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000.

PRESENTACIÓN

30 grageas

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de los 25°C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.545

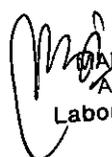
Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751

167

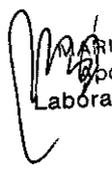
PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
50 mg**

Laboratorios Filaxis S.A.

Lote:

Vto:


MARIA PAULA BEZZI
Abogada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751



PROYECTO DE PROSPECTO:
INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS
CICLOFOSFAMIDA
Polvo liofilizado para inyectable
Grageas

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de **Ciclofosfamida Filaxis 100 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 100 mg.
Excipientes: Manitol

Cada frasco ampolla de **Ciclofosfamida Filaxis 200 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 200 mg.
Excipientes: Manitol

Cada frasco ampolla de **Ciclofosfamida Filaxis 500 mg** polvo liofilizado para inyectable contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 500 mg.
Excipientes: Manitol

Cada frasco ampolla de **Ciclofosfamida Filaxis 1g** polvo liofilizado para inyectable contiene: Ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 1g. Excipientes: Manitol

Ciclofosfamida Filaxis grageas contiene: ciclofosfamida (como ciclofosfamida monohidrato) 50 mg. Excipientes: lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, talco, estearato de magnesio, PVP (Kollidon K30), croscarmelosa sódica. Cobertura: acetoftalato de celulosa, carbonato de calcio, gelatina, talco, azúcar, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, inmunosupresor.
Código ATC: L01AA01

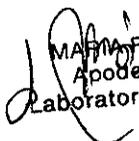
INDICACIONES

Enfermedades neoplásicas

Si bien la Ciclofosfamida es efectiva como monoterapia en tumores malignos sensibles a esta droga, se la utiliza con más frecuencia en forma concomitante o secuencial con otros fármacos antineoplásicos.

Los siguientes tumores malignos presentan, en general, respuesta con el tratamiento con Ciclofosfamida:

- Linfomas linfoblástico, linfoma de Hodgkin; linfoma linfocítico (nodular o difuso); linfomas de células grandes anaplásico; linfoma histiocítico; 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 fungoide (enfermedad avanzada)
- Neuroblastoma


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

- 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 adrenocorticoides o en quienes los adrenocorticoides producen efectos colaterales intolerables, la Ciclofosfamida puede producir una remisión o respuesta. La Ciclofosfamida no está indicada para el síndrome nefrótico en adultos o para otras patologías renales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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.

Mecanismo 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.

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 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 de $t_{1/2}$ 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 la orina como fármaco inalterado. Varios metabolitos citotóxicos y no citotóxico se han identificado en la orina y en el plasma.

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.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de enfermedades neoplásicas

Durante o inmediatamente antes del 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

Quando 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 período de 2 a 5 días.

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

La dosificación oral con Ciclofosfamida se encuentra por lo general en el rango de 1 a 5 mg/kg/ día para la dosificación 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.

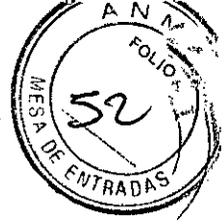
En regímenes oncológicos combinados, puede ser necesario reducir la dosis de Ciclofosfamida, así como la de los otros citostáticos.

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

2751



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 los hombres, la incidencia de oligospermia y la azoospermia aumenta si la duración del tratamiento con Ciclofosfamida excede de 60 días. Los tratamientos con una duración de más de 90 días aumenta la probabilidad de la esterilidad. La terapia adrenocorticoesteroide puede ser cónica y discontinua durante el curso de la terapia con Ciclofosfamida (ver precauciones y advertencias).

Instrucciones de uso

Ciclofosfamida Filaxis 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.

Instrucciones de reconstitución (y posterior dilución, si se realiza)

Añadir el diluyente al frasco ampolla y agitar enérgicamente 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
100 mg	5 ml
200 mg	10 ml
500 mg	25 ml
1 g	50 ml

Para inyección directa

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

Para infusión

Ciclofosfamida Filaxis puede prepararse para uso parenteral mediante infusión utilizando cualquiera de los métodos siguientes:

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

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

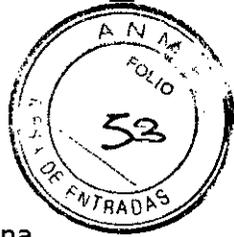
Antes de la infusión, la solución reconstituida en agua estéril para inyección debe ser diluida aún más en una de las siguientes soluciones:

- 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%

MARIA PAOLA BEZZI
Apoberada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

27511



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 infundido 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/diluídas de Ciclofosfamida Filaxis (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 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).

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

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751



cargo. En caso de episodios de neutropenia febril, se deben administrar los esquemas de antibióticos y/o antimicóticos de acuerdo al cuadro clínico del 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 $1.500 \text{ células/mm}^3$ y/o un recuento de plaquetas por debajo de $50.000 \text{ células/mm}^3$, 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 esperar en particular en pacientes previamente tratados con y/o que reciben quimioterapia concomitante y/o terapia de radiación.

Tracto urinario y la 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 cardiaca. Uso en pacientes con enfermedad cardiaca

Aunque algunos casos de disfunción cardiaca han sido reportados luego de la administración de dosis recomendadas de Ciclofosfamida, no se ha podido establecer una relación causal. Toxicidad cardiaca aguda se ha informado con dosis de $2,4 \text{ g/m}^2$ o dosis tan altas como 26 g/m^2 de Ciclofosfamida, usualmente como parte de un régimen antineoplásico intensivo con múltiples fármacos o en conjunto

2751



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 (mas 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 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 la toxicidad en pacientes que están siendo tratados con Ciclofosfamida, si se presenta alguna de las siguientes condiciones.

- 1- Leucopenia o granulocitopenia
- 2- Trombocitopenia
- 3- Infiltración tumoral de la médula ósea
- 4- Terapia anterior con rayos X
- 5- Terapia previa con otros agentes citotóxicos
- 6- Insuficiencia hepática
- 7- Insuficiencia renal

Pruebas de laboratorio para el seguimiento de reacciones adversas

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

27511



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).

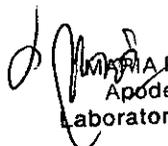
Los pacientes tratados con Ciclofosfamida y agentes que reducen la activación deben ser controlados por una potencial reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de un ajuste de la dosis.

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 extrahepáticas (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.
 - Inhibidores de la proteasa: El uso concomitante de inhibidores de la proteasa pueden aumentar la concentración de los metabolitos citotóxicos de la Ciclofosfamida.
- 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


MARÍA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis

2751



Ciclofosfamida, Doxorubicina y Etopósido (CDE) más que el uso de un régimen 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 una efecto combinado de la Ciclofosfamida y, por ejemplo:
 - Inhibidores de la ECA: 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 cardíaca
 - 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

2751



Encefalopatía aguda se ha informado 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 del 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 y 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 finalizar 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 recibe terapia con Ciclofosfamida a largo plazo para la vasculitis cerebral. La posibilidad de malignidad inducida por la Ciclofosfamida 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 las anomalías se han reportado 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 la esterilidad parece depender de la dosis de Ciclofosfamida, 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 gonadotrofinas se desarrolla en una proporción significativa de las mujeres tratadas con Ciclofosfamida. Las pacientes afectadas generalmente reanudan menstruaciones regularmente a los pocos meses después 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:

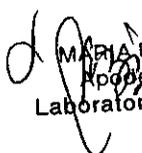
Los hombres tratados con Ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia, que normalmente se asocian con un aumento de la secreción de gonadotrofinas, pero la secreción de testosterona es normal. La potencia sexual y la libido generalmente permanecen inalteradas en estos pacientes.

Los niños pre-púberes tratados con Ciclofosfamida pueden desarrollar las características sexuales secundarias normalmente, pero pueden tener oligospermia o azoospermia y aumento de la secreción de gonadotrofina. Puede ocurrir algún grado de atrofia testicular.

La azoospermia 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 engendrado hijos normales.

Embarazo

Embarazo Categoría D.


MARIA PAULA BEZZI
Abogada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis



27511

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 tóxico 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 anticonceptivos eficaces durante estos periodos 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.

Empleo en 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 sugieren 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 dosis y administración).

Empleo en pediatría

El perfil de seguridad de Ciclofosfamida en pacientes pediátricos es similar al de la población adulta (ver reacciones adversas).

Empleo en 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.

Empleo en 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 modo de uso).

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.

Uso en pacientes adrenalectomizadas

Desde que se ha reportado que la Ciclofosfamida es más tóxica en perros adrenalectomizadas, el ajuste de las dosis de ambos esteroides de recambio y la Ciclofosfamida puede ser necesario en los pacientes adrenalectomizadas.



Deterioro de Curación de Heridas

La Ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas

2751

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.

Infecciones

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



2751

Carcinogénesis

(ver advertencias).

Sistema respiratorio

Neumonitis intersticial ha sido reportado como parte de la experiencia post-comercialización. Fibrosis pulmonar intersticial se ha informado 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 de 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.

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



Metabolismo y nutrición: hiponatremia, retención de líquidos, aumento y/o 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: necrolisis 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.

SOBREDOSIFICACIÓN

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 Gutiérrez: (011) 4962 -6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

PRESENTACIÓN

Ciclofosfamida Filaxis 100 mg polvo liofilizado para inyectable x 10 frascos ampolla.

Ciclofosfamida Filaxis 200 mg polvo liofilizado para inyectable x 5 frascos ampolla.

Ciclofosfamida Filaxis 500 mg polvo liofilizado para inyectable x 6 frascos ampolla.

Ciclofosfamida Filaxis 1 g polvo liofilizado para inyectable x 1 y 3 frascos ampolla.

Ciclofosfamida Filaxis grageas, 50 mg x 30 grageas.

MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.

Farm. LEONARDO CAUSA
Jefe de Garantía de Calidad
Co-director Técnico
Laboratorios Filaxis



CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Cicloforfamida Filaxis polvo liofilizado para inyectable: Conservar por debajo de los 25°C.

Si los frascos ampolla de Ciclofosfamida se almacenan o transportan por encima de la temperatura recomendada esto puede causar la fusión del principio activo no identificable visualmente por la aparición de un color amarillento en el taponamiento liofilizado. Los frascos ampolla que presenten estas características no deben ser utilizados.

2751

Ciclofosfamida Filaxis grageas: conservar por debajo de los 25°C y protegidas de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.545

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, (B1640DKC) Martínez. Provincia de Buenos Aires. Argentina
Dirección Técnica: Dra. Liliana Alassia de Torres - Farmacéutica

Fecha de última revisión:



PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACION PARA EL PACIENTE

CICLOFOSFAMIDA FILAXIS

Ciclofosfamida

Polvo liofilizado para inyectable 100 mg, 200mg, 500mg, 1 g 2751

Grageas 50 mg

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.

- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO o FARMACÉUTICO.

- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

- Si experimenta efectos adversos, CONSULTE A SU MÉDICO o FARMACÉUTICO, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

1. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

Lo que debe saber acerca de Ciclofosfamida Filaxis

Su médico le ha prescrito Ciclofosfamida porque usted tiene algún tipo de cáncer que puede ser tratado con este medicamento. La Ciclofosfamida Filaxis es un medicamento que elimina las células cancerosas, pero, como resultado de su acción, también ataca a las células normales. Por lo tanto, puede tener varios efectos secundarios. Su médico no le indicará Ciclofosfamida Filaxis a menos que él piense que el cáncer u otra enfermedad que usted presenta fuera más riesgosa para usted que los posibles efectos secundarios. Su médico lo examinará regularmente y tratará cualquier efecto secundario cuando sea posible.

Ciclofosfamida Filaxis:

- Reducirá el recuento de células sanguíneas, que puede hacer que se sienta cansado y encontrarse más propenso a contraer infecciones.
- Puede afectar los riñones y la vejiga. Se le puede dar otro medicamento llamado Mesna para prevenir cualquier daño. Si observa sangre en su orina, informe a su médico de inmediato.
- Al igual que la mayoría de los medicamentos contra el cáncer (quimioterapia), usted puede perder el cabello (adelgazamiento a la pérdida total), a pesar de que deberá comenzar a crecer de nuevo unas semanas después de que su tratamiento haya terminado. También puede hacer que usted se sienta decaído o enfermo. Su médico le puede dar consejos o medicamentos para ayudarlo.
- Tanto a hombres como mujeres no se aconseja concebir un hijo durante el tratamiento con Ciclofosfamida Filaxis. Tanto las mujeres como los hombres deben esperar por lo menos 6 a 12 meses después de dejar de tomar Ciclofosfamida Filaxis antes de tratar de concebir. Deberán utilizar un método anticonceptivo eficaz. Pregúntele a su médico.

Qué es Ciclofosfamida Filaxis y para qué se utiliza

La Ciclofosfamida Filaxis 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

2751

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

Antes de recibir Ciclofosfamida Filaxis

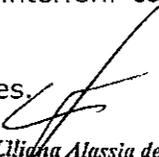
No se le dará Ciclofosfamida Filaxis si:

- Alguna vez ha tenido una reacción alérgica a la Ciclofosfamida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver sección contenido del envase e información adicional). 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.

Antes de recibir Ciclofosfamida Filaxis 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;
 - 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.


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Eligna Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



- Usted está embarazada o puede quedar embarazada o está amamantando a un bebé.
- Usted es hombre y es probable que pueda concebir un hijo.

Advertencias y precauciones

Ciclofosfamida Filaxis 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 Filaxis 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 Filaxis, 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.

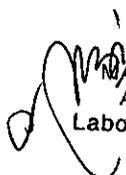
Usted puede encontrarse más propenso a contraer infecciones cuando baja su recuento sanguíneo. Trate de evitar el contacto cercano con personas que tengan tos, resfrios u otras infecciones que puedan ser potencialmente contagiosas. Su médico indicará un tratamiento adecuado si cree que tiene o está en riesgo de desarrollar una infección.

Durante el tratamiento su médico deberá 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 Filaxis 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 Filaxis 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 Filaxis, o en forma de comprimidos).
- La mayoría de las personas que reciben Ciclofosfamida Filaxis 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 después de haber terminado su tratamiento con Ciclofosfamida Filaxis. La Ciclofosfamida tiene un mayor riesgo de causar cáncer en el área de la vejiga.
- Ciclofosfamida Filaxis 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 Filaxis 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.

2751


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Lilliana Alassia de Torres
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



- 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 Filaxis incluyen:

2751

- 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, β -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 Filaxis 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 o farmacéutico. 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 Filaxis. Esto es debido a que esta medicación puede causar aborto involuntario o dañar al feto. Dígame 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.
- 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 Filaxis.

2. USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Cómo se administra Ciclofosfamida Filaxis

Ciclofosfamida Filaxis se la administrará a usted un médico o enfermera.


MARIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.


Dra. Liliang Allassia de los
Directora Técnica
Laboratorios Filaxis S.A.



- Se puede administrar en forma de inyección (polvo liofilizado para inyectable) por vía oral (grageas).
- Cuando la Ciclofosfamida se administra en forma de inyección endovenosa, habitual es que se agregue a una cantidad de líquido adicional y se inyecte en forma lenta directamente en una vena (infusión). Dependiendo de la dosis y la administración, por lo general dura, entre unos pocos minutos a una hora.
- La Ciclofosfamida se da a menudo con otros medicamentos contra el cáncer o radioterapia.

27511

Dosis habitual

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

Si se administra o toma más Ciclofosfamida Filaxis del que debiera

En caso de una sobredosis, o que un niño tome contacto accidental con la droga, consulte con su médico, farmacéutico o al departamento de emergencias del hospital local de inmediato. Se puede necesitar hospitalización por tratamiento especial.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962 -6666 / 2247

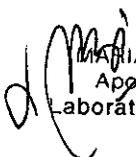
Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777

3. MODO DE CONSERVACION

Dónde y cómo guardar el medicamento

Dado que generalmente Ciclofosfamida Filaxis se suele administrar en el hospital, se almacenará de forma correcta y segura por el personal del hospital. Si usted necesita las condiciones de almacenamiento se indican a continuación:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- No almacenar por encima de 25 ° C. Conservar en el envase original.


PATRICIA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.



- En el caso de las grageas no almacenar por encima de 25 ° C y proteger de la humedad.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

2751

4. EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Ciclofosfamida Filaxis puede producir efectos adversos, 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 Ciclosfamida, 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

- 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).

2751

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)
- 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).

2750

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 del 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)
- 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 para 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.

2751

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)
- 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 conjuntivo

- Degradación muscular anormal que puede conducir a problemas renales (rabdomiolisis)
- 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 una 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.

2751

Embarazo y 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.

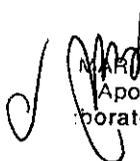
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

- 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.

5. RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".


MARA PAULA BEZZI
Apoderada Legal
Laboratorios Filaxis S.A.



"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

2751

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Composición de Ciclofosfamida Filaxis-Polvo liofilizado para inyectable

El principio activo es Ciclofosfamida y cada frasco ampolla contiene 100 mg, 200 mg, 500 mg, o 1 g. El otro componente es Manitol.

Ciclofosfamida Filaxis 100 mg se presenta x 10 frascos ampollas.

Ciclofosfamida Filaxis 200 mg se presenta x 5 frascos ampollas.

Ciclofosfamida Filaxis 500 mg se presenta x 6 frascos ampollas.

Ciclofosfamida Filaxis 1g se presenta x 1 y 3 frascos ampollas.

Composición de Ciclofosfamida Filaxis-Grageas

El principio activo es Ciclofosfamida y cada gragea contiene 50 mg.

Los otros componentes son: lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, talco, estearato de magnesio, PVP (Kollidon K30), croscarmelosa sódica. Cobertura: acetofalato de celulosa, carbonato de calcio, gelatina, talco, azúcar, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000.

Ciclofosfamida Filaxis grageas, 50 mg x 30 grageas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.545

Laboratorios Filaxis S.A.

Panamá 2121, Martínez, Pcia. de Buenos Aires - Argentina

Dirección Técnica: Liliana Alassia de Torres.

Farmacéutica y Dra. en Química.

Fecha de última revisión: