

CICLOFOSFAMIDA

1. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre del Producto CICLOFOSFAMIDA

Imagen del Producto



Nombre Genérico CICLOFOSFAMIDA

Concentración 1 g

Forma Farmacéutica Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

No. Registro Sanitario INVIMA 2017M-0017633

Vigencia del Registro Sanitario 30-03-2022

Modalidad del Registro Importar y vender

Vida Útil 36 meses

Código de Barras 8806044021160

Código ATC L01AA01

Código CUM 020103436 Caja de cartón por 1 vial de vidrio transparente de vidrio tipo I con tapón de caucho de clorobutilo y sello de aluminio

Código IUM N/A

Vía de Administración Intravenosa

Grupo Farmacológico	Agentes Antineoplásicos
Presentación Comercial	Caja de cartón por 1 vial de vidrio transparente de vidrio tipo I con tapón de caucho de clorobutilo y sello de aluminio
Fabricante	Korea United Pharm.Inc
Titular	Korea United Pharm.Inc
Importador	Al pharma S.A.S.
País de Origen	Cora Del Sur
Condición de Venta	Con fórmula médica
Medicamento Esencial	Si
PBS (Plan de Beneficios de Salud)	Si
Precio Regulado	No

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada vial contiene Ciclofosfamida 1g.

3. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

Características Farmacológicas

Farmacodinamia

La ciclofosfamida es un alquilante citostático, perteneciente al grupo de las oxazafosforinas, un análogo del gas mostaza. La Ciclofosfamida es inactiva en sí misma, y no tiene, por tanto, un efecto local, por ejemplo, en la piel. Sin embargo, en el hígado (y otros tejidos), se biotransforma a metabolitos activos alquilantes, iones aziridinios, que reaccionan y se unen covalentemente a las bases de guanina en el ADN.

Esta unión causa entrecruzamiento de las dos hebras de ADN, alquilación de ADN, con efectos inhibidores sobre la replicación del ADN y su transcripción. La ciclofosfamida es más activo como inhibidor del ciclo celular en las fases G2 y S.

La ciclofosfamida tiene un efecto inhibidor general sobre la división de todas las células en proliferación, lo que provoca reacciones adversas en varios órganos y tejidos. La ciclofosfamida se puede combinar con terapia de radiación y con otros medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer. La ciclofosfamida inhibe la inmunidad humoral mediada por células, y por lo tanto también se utiliza como medicamento inmunosupresor.

Farmacocinética

La ciclofosfamida se absorbe bien tras la administración oral con una biodisponibilidad superior al 75%. Se distribuye ampliamente en los tejidos y cruza la barrera hematoencefálica, pero no en concentraciones lo suficientemente altas como para tratar la Leucemia Meníngea. Atraviesa la placenta y se encuentra en la leche materna. Su volumen de distribución es de 0,48 - 0,71 L/kg.

La unión a proteínas plasmáticas del medicamento inalterado es baja, pero algunos metabolitos están obligados en una medida mayor que 60%. Se somete a la activación por el sistema oxidasa de función mixta en el hígado en componentes activos, uno de los cuales es 4-hidroxíciclofosfamida. Su vida media es de plasma es de 4-8 horas. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan dentro de 1 hora después de una dosis oral y 2-3 horas después de una dosis intravenosa. La ciclofosfamida se excreta a través de la orina como fármaco inalterado (<10%) y en forma de metabolitos (85% a 90%); mayoría de los cuales son inactivos. Algunos metabolitos son irritantes y pueden causar cistitis hemorrágica.

4. INDICACIONES

Para el manejo de algunas leucemias agudas como leucemia mielógena y leucemia monocítica aguda. Asimismo, en leucemias crónicas como leucemia granulocítica crónica y en leucemia linfocítica crónica. Utilizado en linfoma de hodgkin y no hodgking estadio III y IV, en linfoma linfocítico difuso o nodular, linfoma de células mixtas, en linfoma histiocítico y en linfoma de Burkitt. Tratamiento de carcinoma de pulmón, adenocarcinoma de ovario, neuroblastoma, cáncer de mama, retinoblastoma, carcinoma de cérvix, de vejiga, de endometrio, carcinoma prostático, testicular y en tumor de Wilms. Mieloma múltiple, en micosis fungoide, en sarcoma de Ewing, osteosarcoma y en sarcoma de tejidos blandos, también se ha utilizado como agente inmunosupresor en artritis reumatoide y en otras enfermedades autoinmunes como polimiositis, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener y en lupus eritematosos sistémico.

5. CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la ciclofosfamida.

Embarazo, lactancia. Pacientes débiles, con cistitis hemorrágica. Depresión grave de médula ósea y en presencia de infecciones no tratadas. Toxicidad urotelial por quimioterapia o radioterapia, obstrucción del flujo urinario.

Precauciones y Advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con leucopenia, trombocitopenia, pacientes con depresión de la medula ósea, afección hepática o renal y diabetes mellitus. Las dosis de ciclofosfamida deben ser ajustadas individualmente para cada paciente de acuerdo a la respuesta clínica y/o la presencia de toxicidad. Se debe suspender el tratamiento ante cualquier signo de cistitis hemorrágica y la reanudación debe ser con mucha precaución ya que la recurrencia es común, la administración debe ser bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterapia antineoplásica e inmunosupresora.

Reacciones anafilácticas: sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes: se han descrito reacciones anafilácticas que incluyen desenlaces mortales. Se ha descrito una posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Mielosupresión, inmunosupresión, infecciones: el tratamiento puede provocar mielosupresión (anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia) y supresión significativa de la respuesta inmunitaria, con el posible resultado de

infecciones graves y a veces mortales, septicemia y choque séptico, que incluyen neumonías, y también otras infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas y parasitarias. Las infecciones latentes se pueden reactivar. La profilaxis antimicrobiana y anti fúngica podría estar indicada en determinados casos de neutropenia (a consideración del médico responsable del tratamiento). Ciclofosfamida no debe administrarse en pacientes con deterioro funcional grave de la médula ósea y pacientes con inmunosupresión grave. Se requiere una supervisión hematológica atenta en todos los pacientes durante el tratamiento. Se deben comprobar los parámetros hematológicos antes de cada administración y de forma habitual durante el tratamiento. Podría ser necesaria una supervisión más frecuente si las cifras de leucocitos caen por debajo de 3,000 células/microlitro (células/ z^3). Se recomienda ajuste de la dosis debido a mielosupresión. A menos que sea esencial, ciclofosfamida no se debe administrar a pacientes con una cifra de leucocitos por debajo de 2,500 células/microlitro (células/ mm^3) y/o una cifra de plaquetas por debajo de 50,000 células/microlitro (células/ mm^3). En principio, la reducción de las células en sangre periférica y la cifra de trombocitos y el tiempo necesario para recuperarse podrían aumentar con dosis mayores de ciclofosfamida. Los puntos más bajos de la reducción de la cifra de leucocitos y de trombocitos se suelen alcanzar en las semanas 1 y 2 de tratamiento. La médula ósea se recupera relativamente rápido, y los niveles de cifras de células en sangre periférica se normalizan, en general, después de unos 20 días. Se debe suspender el tratamiento en pacientes que tienen o desarrollan una infección grave. Hay aumento de riesgo de mielosupresión en pacientes con pretratamiento y/o que reciben quimioterapia concomitante y/o radioterapia.

Vías urinarias y toxicidad renal: se puede presentar cistitis hemorrágica, pielitis, uretritis y hematuria con el tratamiento con ciclofosfamida. Se podría desarrollar úlcera/necrosis vesical, fibrosis/contractura y cáncer secundario. La toxicidad urinaria requiere la interrupción del tratamiento. Se han descrito casos de toxicidad urinaria con desenlaces mortales. Se puede producir toxicidad urinaria con el uso a corto y largo plazo de ciclofosfamida, incluso en la primera dosis. Se podría requerir cistectomía debido a fibrosis, hemorragia o neoplasia maligna secundaria. La radioterapia o el tratamiento concomitante con busulfano o en el pasado podrían incrementar el riesgo de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida. En general, la cistitis no es inicialmente bacteriana. A continuación, se podría producir una colonización bacteriana secundaria. Antes de iniciar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción de las vías urinarias. Es necesario comprobar de forma habitual la presencia de eritrocitos en el sedimento urinario y otros signos de nefrotoxicidad/toxicidad urinaria. El tratamiento adecuado con hidratación intensa para provocar la diuresis puede reducir notablemente la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical. Es importante asegurarse de que los pacientes miccionen a intervalos regulares. La hematuria se suele resolver en algunos días después de suspender el tratamiento con ciclofosfamida, pero podría persistir. La cistitis hemorrágica grave requiere la suspensión del tratamiento. Ciclofosfamida también se ha asociado a nefrotoxicidad, incluyendo necrosis tubular renal, hiponatremia asociada a aumento de la cantidad de agua total en el organismo, intoxicación aguda por agua y un síndrome semejante al SIADH (síndrome de secreción inapropiada de la hormona diurética) en asociación, con desenlaces mortales.

Cardiotoxicidad, uso en pacientes con cardiopatía: se han descrito casos de miocarditis y miopericarditis, que podrían ir acompañados de derrame pericárdico significativo y taponamiento cardiaco, con posterior insuficiencia cardiaca congestiva grave en ocasiones mortal, miocarditis hemorrágica. Se ha descrito hemopericardio secundario a miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdica; toxicidad cardiaca aguda con dosis únicas. Arritmias supraventriculares (incluyendo aleteo y fibrilación auricular) así como arritmias ventriculares (incluyendo prolongación grave del intervalo QT asociada a taquiarritmia ventricular) en pacientes con y sin otros signos de cardiotoxicidad. El riesgo puede aumentar en dosis altas de ciclofosfamida, en pacientes de edad avanzada y en pacientes que han recibido radioterapia previa en la región cardiaca y/o tratamiento previo o concomitante con otros medicamentos cardiotoxicos. Se requiere una especial precaución en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con una cardiopatía preexistente.

Toxicidad pulmonar: se han descrito casos de neumonitis y fibrosis pulmonar durante el tratamiento con ciclofosfamida y después de este. También se ha descrito enfermedad pulmonar veno-oclusiva y otras formas de toxicidad pulmonar, que puede provocar insuficiencia respiratoria, con mal pronóstico, incluyendo las manifestaciones tardías de neumonitis (más de 6 meses después del inicio de la administración de ciclofosfamida). Podría desarrollarse neumonitis incluso años después del tratamiento con ciclofosfamida.

Neoplasias malignas secundarias: existe riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas. Cáncer de las vías urinarias así como el de alteraciones mielodisplásicas, que progresan parcialmente a leucemias agudas. Otras neoplasias malignas descritas son los linfomas, cáncer tiroideo y sarcomas. En algunos casos, varios años después de suspender el tratamiento con ciclofosfamida. El riesgo de cáncer de vejiga se puede reducir notablemente a través de profilaxis de la cistitis hemorrágica.

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

Genotoxicidad: ciclofosfamida es genotóxica y mutágena, tanto en células somáticas como germinales de varones y mujeres. Por lo tanto, las mujeres no deben quedar embarazadas y los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento con ciclofosfamida. Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión. Los varones no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un período de 6 meses después de su suspensión. Los datos obtenidos en animales indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular podría provocar un menor índice de implantaciones y embarazos viables, y un mayor riesgo de malformaciones. Este efecto se debe tener en cuenta en caso de que existan planes de embarazo o fertilización después de la suspensión del tratamiento con ciclofosfamida. Se desconoce la duración exacta del desarrollo folicular en seres humanos, pero podría durar más de 12 meses. Los varones y las mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo.

Fertilidad ciclofosfamida interfiere en la ovogenia y espermatogenia. Podría provocar esterilidad en ambos sexos. Es necesario informar a los varones tratados con ciclofosfamida sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

Alteración de la cicatrización de heridas: puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

Precauciones

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

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

Estomatitis: la administración de ciclofosfamida puede provocar estomatitis (mucositis oral). Se deben tener en cuenta las directrices vigentes para la prevención y la mejoría de la estomatitis. Administración paravenosa el efecto citostático de ciclofosfamida se produce después de su activación, que tiene lugar principalmente en el hígado. Por lo tanto, el riesgo de daño tisular por administración paravenosa accidental es bajo. En caso de administración paravenosa accidental de ciclofosfamida, es necesario detener la perfusión inmediatamente, se debe aspirar la solución de ciclofosfamida extravascular con la cánula colocada, y se deben aplicar otras medidas según proceda. A continuación, la zona se debe lavar con suero fisiológico y el brazo o la pierna se deben colocar en reposo.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave, una reducción de la eliminación renal podría incrementar los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto podría dar lugar a una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la posología en estos pacientes. Uso en pacientes con insuficiencia hepática la insuficiencia hepática grave se podría asociar a una reducción del efecto de ciclofosfamida. Esto podría alterar negativamente la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida y se debe tener en cuenta al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada debido al efecto porfirinógeno de ciclofosfamida, los pacientes con porfiria aguda se deben tratar con precaución.

Uso en pacientes sometidos a suprarrenalectomía: los pacientes con insuficiencia suprarrenal podrían requerir un aumento de la dosis sustitutiva de corticosteroides al exponerse a agresión por toxicidad debida a citostáticos, incluida la ciclofosfamida.

Uso en pacientes diabéticos: también se aconseja actuar con precaución en pacientes diabéticos, ya que Ciclofosfamida podría interactuar con la insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes, uso en pacientes sometidos recientemente a cirugía en general, los medicamentos citostáticos (entre los cuales figura la ciclofosfamida) no se deben administrar a pacientes que se hayan sometido a cirugía menos de 10 días antes.

Mujeres en edad fértil: las mujeres tratadas con ciclofosfamida durante la prepubescencia suelen desarrollar características sexuales secundarias con normalidad y tienen menstruaciones regulares y han podido concebir hijos con posterioridad, las mujeres jóvenes tratadas con ciclofosfamida que han conservado la función ovárica después de finalizar el tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar menopausia prematura (cese de la menstruación antes de los 40 años).

Embarazo: existen informes de múltiples aberraciones congénitas graves después del uso durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales han mostrado teratogenia y otra toxicidad para la reproducción, está contraindicado su uso durante el embarazo, en particular durante el primer trimestre.

Lactancia: ciclofosfamida se excreta en la leche materna y puede provocar neutropenia, trombocitopenia, reducción de hemoglobina y diarrea en niños, el uso de ciclofosfamida está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad: ciclofosfamida interfiere en la ovogenia y espermatogenia. Podría provocar esterilidad en ambos sexos, en mujeres ciclofosfamida podría provocar amenorrea transitoria o permanente, y en hombres jóvenes tratados con ciclofosfamida durante la prepubescencia, oligozoospermia o azoospermia, los varones tratados con ciclofosfamida podrían desarrollar oligozoospermia o azoospermia, antes del tratamiento de varones con ciclofosfamida, se les debe informar de la posibilidad de almacenar y conservar el esperma viable recogido antes del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: los pacientes tratados con ciclofosfamida podrían experimentar efectos adversos (incluyendo náuseas, vómitos, mareo, visión borrosa, trastorno de la visión) que podrían afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas, la decisión de conducir o utilizar máquinas se debe tomar de forma individual.

6. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

La posología se debe individualizar, las dosis y la duración del tratamiento y/o sus intervalos dependen de la indicación terapéutica, el esquema de un tratamiento combinado, el estado de salud general y la función orgánica del paciente, y los resultados de la supervisión analítica (en particular, la supervisión de las células sanguíneas). En combinación con otros citostáticos de toxicidad similar, podría ser necesaria una reducción de la dosis o ampliación de los intervalos sin tratamiento, se puede considerar el uso de agentes estimuladores de la hematopoyesis (factores estimuladores de colonias y medicamentos estimuladores de la eritropoyesis) para reducir el riesgo de complicaciones mielosupresores y/o contribuir

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

Las siguientes dosis se pueden considerar pautas generales:

Tumores hematológicos y sólidos: para tratamiento diario: 3-6 mg/kg de peso corporal (=120-240 mg/m² de superficie corporal), inyectados por vía intravenosa. b. para tratamiento intermitente: 10-15 mg/kg de peso corporal (= 400-600 mg/m² de superficie corporal), inyectados por vía intravenosa, con intervalos sin tratamiento de 2 a 5 días. c. para tratamiento intermitente a dosis altas: 20-40 mg/kg de peso corporal (= 800-1.600 mg/m² de superficie corporal), inyectados por vía intravenosa, con intervalos sin tratamiento de 21 a 28 días. Como preparación para un trasplante de médula ósea: 2 días con 60 mg/kg o 4 días con 50 mg/kg de peso corporal inyectados por vía intravenosa. Si se aplica una pauta de busulfano-ciclofosfamida (BU/CI), la primera dosis de ciclofosfamida se debe administrar al menos 24 horas después de la última dosis de busulfano.

Enfermedades autoinmunes: cada mes 500-1,000 mg/m² de superficie corporal.

Pacientes con insuficiencia hepática: la insuficiencia hepática grave se podría asociar a una reducción de la activación de ciclofosfamida, esto podría alterar la eficacia del tratamiento con ciclofosfamida y se debe tener en cuenta al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada, la dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una reducción de la dosis del 25 % en pacientes con concentraciones de bilirrubina sérica de 3,1-5 mg/100 ml (= 0,053-0,086mmol/L).

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal, en particular en pacientes con insuficiencia renal grave, una reducción de la eliminación renal podría incrementar los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos, esto podría dar lugar a una mayor toxicidad y se debe tener en cuenta al determinar la posología en estos pacientes, se recomienda una reducción de la dosis del 50% para una filtración glomerular por debajo de 10 ml/minuto. Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables, aunque podrían existir diferencias en el aclaramiento en función del sistema de diálisis que se utilice. En pacientes que requieren diálisis, se debe tener en cuenta un intervalo constante entre la administración de ciclofosfamida y la diálisis.

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

Población pediátrica: el perfil de seguridad de ciclofosfamida en pacientes pediátricos es similar al de la población adulta.

Modificación de dosis debido a mielosupresión: se debe determinar de forma habitual la cantidad de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con ciclofosfamida, se recomienda ajustar la dosis, si es necesario, si los signos de mielosupresión son evidentes, también se debe comprobar habitualmente el sedimento urinario para detectar la presencia de eritrocitos, para la administración de la dosis prevista debe encontrarse el recuento de leucocitos > 4,000 y el recuento de plaquetas >100,000, menor a estas cantidades se administrará el 50 % de la dosis. Si el recuento de leucocitos es inferior a 2,500 y el recuento de plaquetas es menor de 50,000 se debe suspender el tratamiento, se recomienda que la reconstitución sea realizada por personal formado, se deben tomar las respectivas medidas de bioseguridad para evitar contacto con la piel o mucosas, el material no debe ser manipulado por embarazadas ni en periodo de lactancia.

El disolvente depende de la vía de administración.

Perfusión: se utiliza agua estéril al 0,9%. Se debe diluir en dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 % antes de la perfusión.

Inyección directa: se utiliza cloruro de sodio estéril al 0,9 %. Adecuado para inyección en bolo, si se diluye en agua es hipotónico y no se debe inyectar directamente, se debe inyectar o perfundir muy lentamente (de 30 minutos a 2 horas dependiendo del líquido).

7. INTERACCIONES

Ciclofosfamida es inactiva, pero se metaboliza en el hígado, principalmente a través de cyp2a6, 2b6, 2c9, 2c19 y 3a4, en dos metabolitos activos. La administración simultánea o secuencial prevista de otras sustancias o tratamientos con ciclofosfamida que podrían incrementar la probabilidad o la gravedad de efectos tóxicos (a través de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas) requiere una evaluación individual cuidadosa de los beneficios y los riesgos previstos.

Los pacientes que reciban estas combinaciones se deberán supervisar cuidadosamente para permitir una intervención oportuna. Los pacientes tratados con ciclofosfamida y medicamentos que reducen su activación se deben supervisar en relación con una posible reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de ajuste de la dosis.

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

Las sustancias que retrasan la activación de ciclofosfamida incluyen:

- Aprepitant.
- Bupropión.
- ✓ Busulfano: se ha descrito reducción de la eliminación de ciclofosfamida y prolongación de la semivida en pacientes que recibieron ciclofosfamida a dosis altas menos de 24 horas después de busulfano a dosis altas. Se ha descrito una mayor incidencia de enfermedad hepática veno-oclusiva y mucositis con la administración concomitante.
- ✓ Ciprofloxacina: al administrarlo antes del tratamiento con ciclofosfamida (para el acondicionamiento antes de trasplante de médula ósea), ciprofloxacino podría provocar regresión de la enfermedad subyacente.
- ✓ Cloranfenicol.
- ✓ Antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol): se sabe que los antifúngicos azólicos inhiben las enzimas del citocromo p450. Se han descrito mayores cantidades de productos de degradación tóxicos de ciclofosfamida en combinación con itraconazol.
- ✓ Inhibidores de CYP2B6 y CYP3A4 (Nevirapina, Ritonavir): su administración simultánea podría reducir la eficacia de ciclofosfamida.
- ✓ Prasugrel.
- ✓ Sulfonamidas, p. Ej. Sulfadiazina, Sulfametoxazol y Sulfapiridina.
- ✓ Tiotepa: se ha descrito una fuerte inhibición de la bioactivación de ciclofosfamida por tiotepa en pautas de quimioterapia a dosis altas al administrar tiotepa 1 hora antes que ciclofosfamida.
- ✓ Ondansetrón: se ha descrito una interacción farmacocinética entre Ondansetron y ciclofosfamida a dosis altas que ha provocado una reducción del AUC de ciclofosfamida.
- ✓ Pomelo (en forma de fruto o zumo), Rifampicina, hierba de san juan: la Administración simultánea con inductores o inhibidores de cyp3a4 puede reducir la eficacia o incrementar la toxicidad de ciclofosfamida.

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

- ✓ Alopurinol: se notificó un incremento de supresión de la médula ósea.
- ✓ Azatioprina: aumentó el riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática). Hidrato de cloral.
- ✓ Cimetidina.
- ✓ Disulfiram.
- ✓ Gliceraldehído.
- ✓ Inhibidores de proteasas: el uso concomitante de inhibidores de proteasas podría incrementar la concentración de metabolitos citotóxicos. Se observó que el uso de pautas basadas en inhibidores de proteasa se asociaba a una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en pacientes tratados con ciclofosfamida, Doxorubicina y

etopósido (CDE) que el uso de una pauta basada en un itinn. Se ha descrito una mayor incidencia de mucositis en el tratamiento combinado con ciclofosfamida (cde) y saquinavir.

- ✓ Inductores de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas humanas (p. Ej., enzimas del citocromo p450): debe tenerse en cuenta el potencial de inducción de enzimas microsómicas hepáticas y extrahepáticas en caso de tratamiento previo o concomitante con sustancias que inducen un aumento de la actividad de estas enzimas como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de san juan, benzodiazepinas y corticoesteroides.
- ✓ Dabrafenib.

Interacciones farmacodinámicas e interacciones de mecanismo desconocido que afectan al uso de ciclofosfamida.

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

Se podría producir un aumento de hematotoxicidad y/o inmunosupresión debido al efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo: - inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden provocar leucopenia.

- ✓ Natalizumab.
- ✓ Paclitaxel: se ha descrito un aumento de la hematotoxicidad al administrar ciclofosfamida después de la perfusión de Paclitaxel.
- ✓ Diuréticos tiazídicos (p. Ej. Hidroclorotiazida): se describió un incremento de supresión de la médula ósea.
- ✓ Zidovudina.
- ✓ Clozapina
- ✓ Se podría producir un aumento de la cardiotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida, por ejemplo
- ✓ Antraciclinas.
- ✓ Mitomicina.
- ✓ Citarabina.
- ✓ Pentostatina.
- ✓ radioterapia de la región cardiaca o irradiación de todo el cuerpo en combinación con dosis altas de ciclofosfamida.
- ✓ Trastuzumab.

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

- ✓ Amiodarona.
- ✓ G-csf, gm-csf (factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos de granulocitos): los casos descritos sugieren un mayor riesgo de toxicidad pulmonar en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica que incluye ciclofosfamida y g-csf o gm-csf.
- ✓ Se podría producir un aumento de la nefrotoxicidad debido al efecto combinado de ciclofosfamida:
- ✓ Anfotericina B.
- ✓ Indometacina: se ha descrito intoxicación aguda por agua con el uso concomitante con indometacina.

Otras interacciones

- ✓ Alcohol: se observó una reducción de la actividad antitumoral durante el consumo de etanol (alcohol) y la medicación concomitante con ciclofosfamida oral a dosis bajas. En algunos pacientes, el alcohol podría incrementar las náuseas y los vómitos inducidos por ciclofosfamida.
- ✓ Etanercept: en pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar, incluida ciclofosfamida, se asoció a una mayor incidencia de neoplasias malignas sólidas no cutáneas.
- ✓ Metronidazol: se ha descrito encefalopatía aguda en un paciente tratado con ciclofosfamida y Metronidazol. No está clara la relación causal.
- ✓ En un estudio en animales, la combinación de ciclofosfamida y Metronidazol se asoció a un aumento de la toxicidad de ciclofosfamida.
- ✓ Tamoxifeno: el uso concomitante de tamoxifeno y quimioterapia podría incrementar el riesgo de complicaciones tromboembólica.

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

- ✓ Bupropión: el metabolismo de ciclofosfamida por cyp2b6 podría inhibir el metabolismo de bupropión.
- ✓ Cumarinas: se han descrito efectos potenciados y reducidos de warfarina en pacientes tratados con esta y ciclofosfamida.
- ✓ Ciclosporina: Se han observado menores concentraciones séricas de ciclosporina en pacientes tratados con una combinación de ciclofosfamida y ciclosporina que en pacientes tratados solamente con ciclosporina. Esta interacción podría provocar una mayor incidencia de enfermedad injerto-contra-huésped (EICH).
- ✓ Relajantes musculares despolarizantes: El tratamiento con ciclofosfamida provoca una inhibición acusada y persistente de la actividad de colinesterasa.
- ✓ Se podría producir apnea prolongada con el uso simultáneo de relajantes musculares despolarizantes (p. Ej. Succinilcolina, suxametonio) como resultado del nivel reducido de pseudocolinesterasa. Si se ha tratado al paciente con ciclofosfamida en los 10 días anteriores a la anestesia general, es necesario informar al anestesista.
- ✓ Digoxina, acetildigoxina beta: Se ha descrito una alteración de la absorción de los comprimidos de digoxina y acetildigoxina beta durante tratamiento citotóxico concomitante.
- ✓ Vacunas: Cabe esperar que los efectos inmunosupresores de ciclofosfamida reduzcan la respuesta a la vacunación. El uso de vacunas atenuadas podría provocar infección inducida por la vacunación.
- ✓ Verapamilo: Se ha notificado alteración de la absorción intestinal con la administración oral de verapamilo.
- ✓ Derivados de sulfonilureas: Es posible que se reduzca la glucemia si se usan ciclofosfamida y derivados de sulfonilureas de forma simultánea.

8. REACCIONES ADVERSAS

Infecciones: neumonías, septicemia.

Neoplasias: raras: leucemia aguda, síndrome mielodisplásico, neoplasias malignas secundarias, cáncer de vejiga, cáncer de uréter. Muy raras: síndrome de lisis tumoral. Frecuencia no conocida: linfoma no Hodking, sarcoma, carcinoma de células renales, cáncer de pelvis renal, cáncer tiroideo.

Trastornos de la sangre y sistema linfático: muy frecuentes: mielosupresión, leucopenia, neutropenia. Frecuentes: neutropenia febril. Poco frecuentes: trombocitopenia, anemia. Muy raras: coagulación intravascular diseminada, síndrome urémico hemolítico. Frecuencia no conocida: agranulocitosis, linfopenia, reducción de hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico: muy frecuente: inmunosupresión. Poco frecuentes: reacción anafiláctica/anafilactoide, reacciones de hipersensibilidad. Muy raro: shock anafiláctico.

Trastornos endocrinos: raras: síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: poco frecuentes: anorexia. Raras: deshidratación. Muy raras: hiponatremia. Frecuencia no conocida hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos: muy rara: estados de confusión.

Trastornos del sistema nervioso: poco frecuentes: neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia. Raras: convulsión, mareo, disgeusia, hipogeusia, parestesia. Frecuencia no conocida: neurotoxicidad, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, encefalopatía.

Trastornos oculares: raras: visión borrosa, trastorno de la visión, conjuntivitis, edema ocular, aumento del lagrimeo.

Trastornos del oído: sordera, acúfenos.

Trastornos cardíacos: poco frecuentes: miocardiopatía, miocarditis, insuficiencia cardíaca, taquicardia. Raras: arritmia supraventricular y ventricular. Muy raras: fibrilación ventricular, angina, infarto de miocardio, pericarditis, fibrilación auricular. Frecuencia no conocida: taquicardia ventricular, choque cardiogénico, derrame pericárdico, bradicardia, palpitaciones, prolongación del intervalo QT.

Trastornos vasculares: poco frecuentes: rubefacción. Raras: hemorragias. Muy raras: tromboembolia, hipertensión, hipotensión. Frecuencia no conocida: embolia pulmonar, trombosis venosa, isquemia periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: muy raras: síndrome de dificultad respiratoria, fibrosis intersticial pulmonar crónica, edema pulmonar, broncoespasmo, disnea, hipoxia, tos. Frecuencia no conocida: congestión nasal, dolor orofaríngeo, rinorrea, estornudos, enfermedad pulmonar veno-oclusiva, bronquitis obliterante, alveolitis alérgica, neumonitis, derrame pleural.

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: inflamación mucosa. Muy raras: enterocolitis hemorrágica, pancreatitis aguda, ascitis y estomatitis, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas. Frecuencia no conocida: dolor abdominal, inflamación de la glándula parótida, hemorragia gastrointestinal, inflamación del ciego, colitis, enteritis.

Trastornos hepatobiliares: frecuentes: función hepática anormal. Rara: hepatitis. Muy raras: enfermedad hepática veno-oclusiva, hepatomegalia, ictericia. Frecuencia no conocida: hepatitis colestásica, hepatotoxicidad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: muy frecuentes: alopecia. Raras: exantema, dermatitis, decoloración ungueal y de la piel. Muy raras: síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema por radiación, prurito, eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, urticaria, hinchazón facial, hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy raras: rabdomiólisis, calambres. Frecuencia no conocida: Esclerodermia, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Muy frecuentes: Cistitis, microhematuria. Frecuentes: cistitis hemorrágica, macrohematuria. Muy raras: hemorragia suburetral, edema de la pared vesicular, fibrosis y esclerosis vesical, insuficiencia renal, creatinina elevada en sangre, necrosis tubular renal. Frecuencia no conocida: trastorno tubular renal, nefropatía tóxica, ureteritis hemorrágica, contractura vesical, diabetes insípida nefrótica, células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas, nitrógeno ureico elevado. Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales: frecuencia no conocida: parto prematuro.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: frecuentes: trastorno de la espermatogénesis, ovulación. Raras: amenorrea, Azoospermia/aspermia, oligozoospermia. Frecuencia no conocida: esterilidad, insuficiencia ovárica, oligomenorrea, atrofia testicular.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: frecuencia no conocida: muerte intrauterina, malformación fetal, retraso del crecimiento fetal, daño fetal, efecto cardiogénico sobre la prole.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: fiebre, escalofríos, astenia, malestar, dolor torácico, dolor de cabeza, fallo multiorgánico, reacción en zona de inyección y perfusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, eritema).

9. SOBREDOSIFICACIÓN

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

Los pacientes que hayan recibido una sobredosis se deberán supervisar cuidadosamente para detectar el desarrollo de toxicidades, y hematotoxicidad en particular. No existe un antídoto específico para una sobredosis de ciclofosfamida. Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables. Por lo tanto, está indicada hemodiálisis rápida al tratar cualquier sobredosis o intoxicación accidental o con intención de suicidio.

La sobredosis se debe tratar con medidas de apoyo, incluyendo tratamiento avanzado apropiado para cualquier infección concurrente, mielosupresión u otra toxicidad, en caso de que se produzca.

La profilaxis de la cistitis con Mesna puede contribuir a evitar o reducir los efectos de toxicidad urinaria en caso de sobredosis con ciclofosfamida.

10. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Debe ser almacenado a una temperatura inferior a 30°C

Estabilidad después de Reconstitución		
Concentración	Volumen	Vehiculo/Diluyente
20mg/ mL	50 mL	Cloruro de sodio 0.9% Agua esteril para inyección
Estabilidad	Temperatura	Protección de la Luz
6 Dias	Temperatura 2°C - 8°C.	Si
24 horas	Temperatura inferior a 30°C.	Si

Estabilidad después de dilución		
Concentración	Volumen	Vehiculo/Diluyente
2mg/ mL	500 mL	Cloruro de sodio 0.45% Dextrosa 5% Cloruro de sodio 0.9% y dextrosa 5
Estabilidad	Temperatura	Protección de la Luz
36 horas	Temperatura 2°C - 8°C.	Si
24 horas	Temperatura inferior a 30°C.	Si

11. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

Información No Disponible.