



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CICLOFOSFAMIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Análogos de la mostaza nitrogenada.

Código ATC: L01AA01.

3.1. Farmacodinamia

La ciclofosfamida es un quimioterapéutico que posee propiedades antineoplásicas e inmunosupresoras, pertenece al grupo de agentes alquilantes del tipo de las mostazas nitrogenadas, actúa a través de la producción de uniones cruzadas intercordinales provocando ruptura y dificultando la reparación del ácido desoxirribunucleico (ADN).

La ciclofosfamida puede actuar en cualquier etapa del ciclo, aunque las células son más sensibles al final de la fase G1 y S, teniendo mayor afinidad por los tejidos de proliferación rápida en donde existe mayor proporción de células en constante división interfiriendo con su crecimiento.

La ciclofosfamida es un profármaco que es activado por el sistema microsomal hepático, estas enzimas convierten a la ciclofosfamida en aldofosfamida y 4-hidroxiciclofosfamida y luego en acroleína y fosforamida, dos sustancias alquilantes del ADN. Estos agentes alquilantes forman puentes con el ADN que impiden su replicación y provocan la muerte de la célula.

3.2. Farmacocinética

Absorción / Distribución

La ciclofosfamida es bien absorbida a través del tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral, tiene una biodisponibilidad superior a 75%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en una hora aproximadamente. Sólo cerca de 10% se une a proteínas plasmáticas aunque algunos metabolitos activos se unen en una proporción mayor a 60%. La vida media de la ciclofosfamida es de 2 a 10 horas.

Biotransformación

Su metabolismo es hepático, incluyendo la activación inicial y la degradación subsecuente. Se han identificado varios metabolitos citotóxicos como la acroleína y





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

la mostaza de fosforamida así como otros metabolitos inactivos como la 4-cetociclofosfamida y la carboxifosfamida. Los metabolitos alcanzan su concentración plasmática máxima 2 a 3 horas después de la inyección intravenosa. No se ha demostrado si un solo compuesto es responsable de las acciones terapéuticas o tóxicas de la ciclofosfamida.

Eliminación

La eliminación de la ciclofosfamida es por la orina principalmente en forma de metabolitos, aunque cerca de 10% es excretada sin cambios.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Es un potente carcinógeno y mutagénico en animales.

En humanos tratados con ciclofosfamida ha demostrado que induce malignidad secundaria.

Con mayor frecuencia se ha asociado a carcinoma linfoproliferativo, mieloproliferativo y de vejiga. Estos efectos se han observado hasta varios años después de la administración de ciclofosfamida sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

La ciclofosfamida ha demostrado ser teratogénica en animales. En humanos puede causar anomalías congénitas, sobre todo cuando se utiliza durante el primer trimestre del embarazo. También interfiere con la espermatogénesis y con la ovogénesis y puede causar esterilidad en ambos sexos, la cual parece ser dependiente de la dosis y puede ser irreversible en algunos casos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de tumores malignos tales como:

Carcinoma pulmonar.

Carcinoma mamario.

Carcinoma ovárico.

Linfogranulomatosis maligna.

Linfosarcoma, sarcoma de células reticulares.

Leucemias.

Macroglobulinemias.

5. POSOLOGIA

Se emplean diversos regímenes y pautas de dosificación de ciclofosfamida, sola o en asociación de otros fármacos antitumorales. La dosificación debe ajustarse a las necesidades de cada paciente, basándose en la respuesta clínica y en la aparición o en la gravedad de la toxicidad.

Las recomendaciones posológicas se refieren principalmente al tratamiento con ciclofosfamida en monoterapia. En combinación con otros citostáticos de toxicidad





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

similar, puede requerirse una reducción de la dosis o una ampliación de los intervalos sin tratamiento.

5.1. Dosis

Adultos

Vía oral

Para tratamiento continuo la pauta general es: 50 - 200 mg de ciclofosfamida al día. El médico decidirá el uso de ciclofosfamida conforme a las guías terapéuticas.

Vía intravenosa

Para tratamiento continuo: 3 a 6 mg/kg de peso corporal al día (equivalente a 120 a 240 mg/m² de superficie corporal).

Para tratamiento intermitente: 10 a 15 mg/kg de peso corporal (equivalente a 400 a 600 mg/m² de superficie corporal) a intervalos de 2 a 5 días.

Para tratamiento intermitente con dosis altas: 20 a 40 mg/kg de peso corporal (equivalente a 800 a 1600 mg/m² de superficie corporal) a intervalos de 21 a 28 días. Se pueden emplear dosis mayores en el contexto del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: 60mg/kg/día durante 2 días. En estos casos es obligado el rescate con mesna y la hidratación adecuada para evitar la cistitis hemorrágica.

La dosis son variables en quimioterapia combinada con otros agentes citostáticos.

Niños y adolescentes

Las dosis se refieren a protocolos específicos que deben ser consultados.

En caso de pacientes sin problemas hematológicos:

Inducción: administración intravenosa u oral: 2 - 8 mg/kg/día o 60 - 250 mg/m²/día.

Mantenimiento: Oral: 2 - 5 mg/kg o 50 - 150 mg/m² dos veces a la semana.

Intravenoso: 10 - 15 mg/kg (350 - 550 mg/m²) cada 7 - 10 días o 3 - 5 mg/kg (110 - 185 mg/m²), dos veces a la semana.

Las dosis deben ser ajustadas de acuerdo con la evidencia de la actividad antitumoral y/o de leucopenia. El recuento total de leucocitos es una buena guía para regular las dosis. Disminuciones pasajeras en el recuento total de glóbulos blancos a 2.000 células/mm³ (luego de ciclos cortos) o una reducción más persistente a 3.000 células/mm³ (con terapia continua) son toleradas sin riesgos serios de infección, si no existe una granulocitopenia marcada.

5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente debe estar ajustada a los esquemas terapéuticos establecidos, a la condición del paciente y al uso concomitante de otros citostáticos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se recomienda reducir la dosis en un 50% cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 mL/minuto.

Insuficiencia hepática

El uso en pacientes que ya sufren deterioro hepático antes del inicio del tratamiento debe evaluarse en cada caso por separado. La insuficiencia hepática grave requiere una reducción de la dosis. Se recomienda reducir la dosis en un 25% cuando la bilirrubina sérica sea de 3,1 a 5 mg/100 mL.

Edad avanzada (≥ 65 años)

En general, la dosis en los pacientes de edad avanzada y en pacientes debilitados se seleccionará con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o tratamientos con otros medicamentos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Basándose en los regímenes de tratamiento establecidos, en niños y adolescentes deben ajustarse las dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal, según protocolo de trabajo.

5.2. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral

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

Vía intravenosa

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

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

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

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

Para reducir la probabilidad de reacciones adversas que parecen ser dependientes de la velocidad de administración (por ejemplo, hinchazón facial, dolor de cabeza,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

congestión nasal, quemazón del cuero cabelludo), debe ser inyectado o perfundido muy lentamente.

La duración de la perfusión también debe ser la apropiada para el tipo de solución y volumen en el que se disolverá el medicamento (normalmente de 30 minutos a 2 horas).

La ciclofosfamida puede administrarse mediante inyección o infusión intravenosa. La ciclofosfamida liofilizada para inyectable, puede prepararse para uso parenteral añadiendo 5 mL (vial de 100 mg), 10 mL (vial 200 mg), 20 a 25 mL (vial de 500 mg) 50 mL (vial de 1 gramo) de agua estéril para inyectable o agua bacteriostática para inyectable (con parabeno como único conservante) al vial y agitando para disolverlo y obtener una solución que contenga 20 mg de ciclofosfamida por mL. La solución resultante puede ser añadida a los solventes y diluyentes utilizados lo cual dependerá de la compatibilidad demostrada en los estudios de estabilidad, para su administración por infusión intravenosa.

Nota: debido a que la ciclofosfamida para inyectable no contiene conservantes es necesario extremar las precauciones al preparar y conservar las soluciones para asegurar su esterilidad.

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

En caso de administración accidental paravenosa de ciclofosfamida, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente. La solución de ciclofosfamida extravascular debe ser aspirada con la cánula en su lugar, y se deben instituir otras medidas si fuese apropiado.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infecciones¹.

Poco frecuentes: Neumonía, sepsis.

Muy raras: Shock séptico.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Raras: Leucemia mieloide aguda, leucemia aguda promielocítica, síndrome mielodisplásico, tumores secundarios, cáncer de vejiga, cáncer de vías urinarias.

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral.

Frecuencia no conocida: Progresión de la malignidad subyacente, linfoma no-Hodgkin, sarcoma, carcinoma de células renales, cáncer de pelvis renal, cáncer de tiroides, efecto carcinógeno en la descendencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Mielosupresión, leucopenia, neutropenia.

Frecuentes: Fiebre neutropénica.

Poco frecuentes: Anemia, trombocitopenia.

Muy Raras: Coagulación intravascular diseminada, síndrome urémico hemolítico.

Frecuencia no conocida: Pancitopenia, agranulocitosis, granulocitopenia, linfopenia, disminución de la hemoglobina.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica.

Muy frecuentes: Inmunosupresión.

Poco frecuentes: Reacción anafiláctica/anafilactoide, reacción de hipersensibilidad.

Muy raras: Shock anafiláctico.

Trastornos endocrinos

Poco frecuentes: Trastornos de la ovulación, concentración reducida de hormonas sexuales femeninas.

Raras: Anomalías irreversibles de la ovulación

Muy raras: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA).

Frecuencia no conocida: Intoxicación hídrica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Anorexia.

Raras: Deshidratación.

Muy raras: Hiponatremia, retención hídrica.

Frecuencia no conocida: Glucosa en sangre aumentada, glucosa en sangre disminuida.

Trastornos psiquiátricos

Muy rara: Confusión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Neuropatía periférica, polineuropatía, neuralgia.

Raras: Convulsión.

Muy raras: Disgeusia, hipogeusia, mareo, encefalopatía hepática, parestesia.

Frecuencia no conocida: Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, mielopatía, disestesia, hipoestesia, convulsiones, parosmia, encefalopatía.

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa.

Muy raras: Deterioro visual, conjuntivitis, edema ocular².

Frecuencia no conocida: Aumento del lagrimeo.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy rara: Sordera.

Frecuencia no conocida: Defectos de audición, tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Miocardiopatía, miocarditis, insuficiencia cardíaca³, taquicardia.

Raras: Arritmia ventricular, arritmia, arritmia supraventricular.

Muy raras: Parada cardíaca, fibrilación ventricular, angina de pecho, infarto de miocardio, pericarditis, fibrilación auricular.

Frecuencia no conocida: Taquicardia ventricular, shock cardiogénico, derrame pericárdico, hemorragia de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, bradicardia, palpitación, QT prolongado en el electrocardiograma, disminución de la fracción de eyección.

Trastornos vasculares

Raras: Hemorragias.

Muy raras: Tromboembolia, hipertensión, hipotensión.

Frecuencia no conocida: Embolia pulmonar, trombosis venosa, vasculitis, isquemia periférica, rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA), fibrosis pulmonar intersticial crónica, edema pulmonar tóxico, broncoespasmo, disnea, hipoxia, tos, trastornos pulmonares inespecíficos.

Frecuencia no conocida: Derrame pleural, congestión nasal, malestar nasal, dolor orofaríngeo, rinorrea, estornudos, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, bronquiolitis obliterante, neumonía organizante, alveolitis alérgica, neumonitis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos.

Raras: Estomatitis, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, Inflamación de la glándula parótida.

Muy raras: Enterocolitis hemorrágica, pancreatitis aguda, ascitis, ulceración de la mucosa, Hemorragia gastrointestinal, colitis, enteritis, tiflitis.

Frecuencia no conocida: Malestar abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis, alteración de las funciones hepáticas.

Muy raras: Enfermedad hepática veno-oclusiva, activación del virus de la hepatitis, hepatomegalia, ictericia.

Frecuencia no conocida: Hepatitis colestásica, hepatitis citolítica, colestasis, hepatotoxicidad con fallo hepático, aumento de los niveles de bilirrubina, función hepática anormal, elevación de enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia.

Frecuentes: Calvicie.

Raras: Exantema, dermatitis, inflamación de la piel.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas graves, decoloración de las palmas de las manos y pies y de las uñas, eritema en el área irradiada, erupción cutánea tóxica.

Frecuencia no conocida: Prurito (incluyendo picazón inflamatoria), eritema multiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, urticaria, ampolla, eritema, hinchazón de la cara, 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 vesical, inflamación intersticial, fibrosis, y esclerosis de la vejiga, deterioro renal, insuficiencia renal, creatinina elevada en sangre.

Frecuencia no conocida: Necrosis tubular renal, Trastorno tubular renal, nefropatía tóxica, ureteritis hemorrágica, cistitis ulcerosa, contractura vesical, diabetes insípida nefrogénica, células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas, nitrógeno ureico en sangre elevado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: Parto prematuro.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Alteración de la espermatogénesis

Poco frecuentes: Trastornos ovulatorios, amenorrea⁴.

Raras: Azoospermia⁴, oligospermia persistente⁴.

Frecuencia no conocida: Esterilidad, insuficiencia ovárica, oligomenorrea, atrofia testicular, disminución de estrógenos en sangre, aumento de gonadotropinas en la sangre.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Frecuencia no conocida: Muerte intrauterina, malformación fetal, retraso del crecimiento fetal y toxicidad fetal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fiebre.

Frecuentes: Escalofríos, astenia, fatiga, malestar, mucositis.

Raras: Dolor de pecho.

Muy raras: Cefalea, dolor, fallo multiorgánico.

Frecuencia no conocida: Pirexia, edema, síntomas gripales.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Incremento de la lactatodeshidrogenasa sérica, incremento de la proteína C-reactiva, cambios en el ECG, disminución de la FEVI.

1 Aumento del riesgo y la severidad de las neumonías (incluyendo resultados mortales), otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales, protozoarias, parasitarias; reactivación de infecciones latentes, incluyendo la hepatitis vírica, tuberculosis, el virus JC con leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados mortales), Pneumocystis jiroveci, herpes zoster, Strongyloides, sepsis y shock séptico (incluyendo resultados mortales).

2 Observado en conjunción con hipersensibilidad.

3 Incluyendo casos mortales.

4 Persistente.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

La reducción de la activación de la ciclofosfamida puede alterar la eficacia del tratamiento.

Entre las sustancias que retardan activación de la ciclofosfamida se incluyen:

Aprepitant.

Bupropion.

Busulfano: se ha informado de que aquellos pacientes que reciben una dosis alta de ciclofosfamida menos de 24 horas después de recibir una dosis alta con busulfano pueden tener un aclaramiento menor y una prolongación de la semivida de ciclofosfamida, lo que podría provocar un incremento de la incidencia de enfermedad venooclusiva y mucositis.

Ciprofloxacino: Los antibióticos del grupo de las fluorquinolonas (por ejemplo, el ciprofloxacino) administrados antes del tratamiento con ciclofosfamida (sobre todo en administración previa a un trasplante de médula ósea) pueden reducir la eficacia de ciclofosfamida y por lo tanto puede provocar una recaída en la enfermedad subyacente.

Cloranfenicol: La administración concomitante de cloranfenicol prolonga la semivida de la ciclofosfamida y retrasa su metabolización.

Los antifúngicos triazólicos (fluconazol, itraconazol) inhiben el citocromo P450 y con ello la metabolización de la ciclofosfamida. Se ha notificado una mayor exposición a los metabolitos de ciclofosfamida en pacientes en tratamiento con itraconazol.

Prasugrel.

Sulfonamidas.

Tiotepa: se ha informado de una fuerte inhibición de la bioactivación de ciclofosfamida por tiotepa en regímenes quimioterápicos con dosis altas, cuando la tiotepa fue administrada con una hora de antelación. La secuenciación y programación de administración de estos dos agentes puede ser de una importancia crítica.

Los siguientes medicamentos pueden producir un incremento en la concentración de metabolitos citotóxicos:

Alopurinol.

Cimetidina.

Disulfiram.

Gliceraldehído.

Inductores de enzimas hepáticas humanas y microsomales extrahepáticas (por ejemplo, las enzimas del citocromo P-450): El potencial de aumentar la inducción de enzimas microsomales hepáticas y extrahepáticas se deben considerar en el caso del tratamiento previo o concomitante con sustancias conocidas por inducir el





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

incremento de la actividad de tales enzimas como, por ejemplo, rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, y corticosteroides.

Inhibidores de la proteasa: El uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede aumentar la concentración de los metabolitos citotóxicos. El uso de regímenes basados en los inhibidores de la proteasa se asoció con una mayor incidencia de infecciones y neutropenia en los pacientes que recibieron ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (CDE) que con el uso de un régimen basado en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR).

Benzodiazepinas, hidrato de cloral: La ciclofosfamida tiene que metabolizarse a nivel hepático para ser activa. Por tanto, algunos inductores o inhibidores hepáticos son susceptibles de aumentar o disminuir la acción y/o toxicidad de ciclofosfamida. El tratamiento previo o concomitante con benzodiazepinas o hidrato de cloral conlleva la posibilidad de una inducción de las enzimas microsómicas del hígado.

Ondansetron: Ha habido informes sobre interacciones farmacocinéticas entre ondansetron y ciclofosfamida a dosis altas con resultado de un descenso de las concentraciones de ciclofosfamida en el área bajo la curva.

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

El uso combinado o secuencial de ciclofosfamida y otros agentes con toxicidad similar puede causar aumentos de efectos tóxicos.

Puede producirse un aumento de la hematotoxicidad y/o de la inmunosupresión por la combinación de efectos de la ciclofosfamida y, por ejemplo:

Inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden causar leucopenia.

Natalizumab.

Paclitaxel: se ha notificado un incremento de la hematotoxicidad cuando la ciclofosfamida se administra tras una perfusión de paclitaxel.

Diuréticos tizaídicos.

Zidovudina.

Clozapina.

Puede producirse un aumento de la cardiotoxicidad por el tratamiento concomitante de la ciclofosfamida y, por ejemplo:

Antraciclina.

Citarabina: La administración en el mismo día de ciclofosfamida y citarabina puede, en un breve intervalo de tiempo, incrementar la cardiotoxicidad, teniendo en cuenta la propia de cada uno por separado.

Pentostatina.

Intensificación del efecto cardiotoxico en el caso de radioterapia previa en el área cardíaca.

Trastuzumab.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El efecto combinado de ciclofosfamida y los siguientes medicamentos puede dar lugar a un aumento de la toxicidad pulmonar:

Amiodarona.

G-CSF, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos): Algunos informes indican un incremento del riesgo de toxicidad pulmonar (neumonitis, fibrosis alveolar) en pacientes tratados con factores de crecimiento, por ejemplo, la ciclofosfamida asociada a G-CSF o a GM-CSF.

La nefrotoxicidad puede aumentarse como resultado de un efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo:

Anfotericina B.

Indometacina: La administración concomitante de indometacina debe efectuarse con precaución, puesto que se ha comunicado un caso de intoxicación hídrica.

Incremento de otras toxicidades:

Azatioprina: mayor riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática).

Inhibidores de la proteasa: Aumento de la incidencia de mucositis.

Otras interacciones

Alcohol: En animales portadores de tumores se observó una actividad antitumoral reducida durante el consumo concomitante de etanol (alcohol) de ciclofosfamida oral en dosis bajas.

En algunos pacientes, el alcohol puede aumentar los vómitos y náuseas inducidas por ciclofosfamida.

Etanercept: En los pacientes con granulomatosis de Wegener, la adición de etanercept al tratamiento estándar, incluyendo ciclofosfamida, se asoció con una mayor incidencia de tumores malignos sólidos no cutáneos.

Metronidazol: Se ha comunicado encefalopatía aguda en un paciente que recibía ciclofosfamida y metronidazol. La 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 tromboembolismo.

Dado que el pomelo contiene un compuesto que puede afectar a la activación de la ciclofosfamida y, por lo tanto, a su eficacia, el paciente debe abstenerse de ingerir toronja o jugo de toronja.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

Bupropion: el metabolismo de la ciclofosfamida por CYP2B6 puede inhibir el metabolismo de bupropión.

Cumarinas: Tanto el aumento como la disminución del efecto de warfarina han sido reportados en pacientes tratados con warfarina y ciclofosfamida, por lo que puede haber una posible potenciación del efecto anticoagulante.

Ciclosporina: Se han encontrado menores concentraciones séricas de ciclosporina en pacientes que reciben una combinación de ciclofosfamida y de ciclosporina frente a los que solo reciben ciclosporina. La interacción puede dar lugar a un incremento de la incidencia de la enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH).

Relajantes musculares despolarizantes: El tratamiento con ciclofosfamida provoca una inhibición marcada y persistente de la actividad de la colinesterasa. Puede producirse apnea prolongada con los relajantes musculares despolarizantes concurrentes (por ejemplo, succinilcolina).

Si un paciente ha sido tratado con ciclofosfamida en los 10 días previos a una anestesia general, el anestesiólogo debe estar alerta.

Digoxina, beta-acetildigoxina: Se ha informado que el tratamiento citotóxico daña la absorción intestinal de la digoxina y de los comprimidos beta-acetildigoxina.

Vacunas: Puesto que la ciclofosfamida tiene efectos inmunodepresores, es de esperar que el paciente muestre una respuesta disminuida a cualquier vacuna; la vacunación con virus vivos puede asociarse a una infección inducida por la vacuna.

Verapamilo: Se ha comunicado que el tratamiento citotóxico daña la absorción intestinal del verapamilo administrado por vía oral.

El efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas puede verse intensificado, así como la acción mielodepresora del alopurinol o la hidroclorotiazida cuando se administran de forma concomitante.

Una posible interacción con azatioprina con resultado de necrosis hepática fue observada en tres pacientes tras la administración de ciclofosfamida precedida de azatioprina.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La siguiente información sobre interferencia de diagnóstico ha sido seleccionada en función de su posible importancia clínica.

Para las siguientes pruebas cutáneas:

Parotiditis tricofiton, tuberculina PPD: Los resultados positivos pueden quedar suprimidos.

Pseudocolinesterasa: sérica, puede disminuir.

Ácido úrico: en sangre y orina, puede aumentar.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debe ingerirse grandes cantidades de líquidos durante e inmediatamente después de la administración del medicamento hasta 72 horas posteriores, para incrementar la diuresis y evitar la cistitis hemorrágica.

Evitar la concepción hasta seis meses después que finalice la terapia.

Mielosupresión, inmunodepresión, infecciones

El tratamiento con ciclofosfamida puede causar mielosupresión y la supresión significativa de la respuesta inmune.

La mielosupresión inducida por la ciclofosfamida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociado con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos), y anemia.

La inmunosupresión grave ha provocado infecciones graves, en ocasiones mortales. También se han notificado casos de sepsis y shock séptico. Las infecciones notificadas con ciclofosfamida incluyen neumonías, así como otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias.

Se pueden reactivar infecciones latentes. Se ha notificado la reactivación de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias.

En caso de neutropenia febril se deben administrar antibióticos y/o antimicóticos.

La ciclofosfamida se debe utilizar con precaución, en todo caso, en los pacientes con deterioro grave de la función de la médula ósea y con inmunodepresión grave.

A menos que sea esencial, no se administrará ciclofosfamida a pacientes con recuentos leucocitarios inferiores a 2.500/ μ L y/o recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/ μ L

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En principio, con dosis crecientes de ciclofosfamida puede aumentar la caída en el recuento de células de sangre periférica y de trombocitos y el tiempo necesario para recuperarlo.

El nadir de la reducción en el recuento de leucocitos y trombocitos tiende a ser alcanzado aproximadamente durante la primera y segunda semanas después de la administración. La médula ósea se recupera de forma relativamente rápida, y los niveles de los recuentos de células de sangre periférica se normalizan, por regla general, después de aproximadamente 20 días.

Cabe esperar una mielosupresión bastante grave en pacientes tratados previamente o que reciben concomitantemente quimioterapia y/o radioterapia.

Antes y durante la terapia, se debe realizar monitoreo del perfil hematológico, en especial conteo de neutrófilos y de plaquetas, la frecuencia va a depender del estado clínico, del fármaco, de la dosis, y de los medicamentos que se utilicen simultáneamente

Toxicidad en el tracto urinario y toxicidad renal

Con el tratamiento con ciclofosfamida se han notificado cistitis hemorrágica, pielitis, ureteritis y hematuria. Se pueden desarrollar tumores secundarios de vejiga con ulceración o necrosis, y fibrosis y contracturas

La cistectomía puede ser necesaria debido a la fibrosis, al sangrado o a la malignidad secundaria.

Se han notificado casos de urotoxicidad con resultados mortales.

La urotoxicidad puede requerir la interrupción del tratamiento.

La urotoxicidad puede ocurrir con el uso a corto plazo y a largo plazo de la ciclofosfamida. Se ha informado de cistitis hemorrágica después de dosis únicas de ciclofosfamida.

La radiación previa o concomitante de la vejiga o el tratamiento con busulfano puede aumentar el riesgo de cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfamida.

La cistitis es, en general, inicialmente no bacteriana, pero puede ser seguida por una colonización bacteriana secundaria.

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción del tracto urinario.

El sedimento urinario debe evaluarse regularmente, buscando la presencia de eritrocitos y otros signos de uro/nefrotoxicidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La ciclofosfamida se debe utilizar con precaución, en todo caso, en pacientes con infecciones activas del tracto urinario.

Un tratamiento adecuado con mesna o hidratación intensa puede reducir notablemente la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical. Es importante asegurarse de que el paciente evacúa su vejiga a intervalos regulares.

Aunque la hematuria suele desaparecer en unos pocos días después de suspender el tratamiento, podría persistir.

Normalmente, es necesario interrumpir el tratamiento con ciclofosfamida en casos de cistitis hemorrágica severa.

La ciclofosfamida también se ha asociado con nefrotoxicidad, incluyendo necrosis tubular renal.

Se ha notificado hiponatremia asociada con un aumento del agua corporal total, intoxicación acuosa, y el desarrollo de un síndrome que se asemeja al SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) con la administración de ciclofosfamida. Se han notificado casos mortales.

Debe realizarse periódicamente evaluación del funcionalismo renal.

Realizar exámenes de orina para detectar hematuria microscópica, periódicamente durante el tratamiento, así como durante varias horas después de una dosis intravenosa elevada. También para determinar volumen de excreción y densidad urinaria y detectar un posible síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Cardiotoxicidad, tratamiento de pacientes con trastornos cardíacos

Con la terapia de ciclofosfamida se han notificado casos de miocarditis y miopericarditis, que pueden ir acompañadas de derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, y han dado lugar a una insuficiencia cardíaca congestiva grave, a veces mortal

El examen histopatológico ha mostrado principalmente miocarditis hemorrágica. El hemopericardio ha tenido lugar de forma secundaria a la miocarditis hemorrágica y la necrosis miocárdica.

Se ha notificado toxicidad cardíaca aguda con una sola dosis de menos de 20 mg/kg de ciclofosfamida.

Tras la exposición a regímenes de tratamiento que incluían ciclofosfamida, se han notificado arritmias supraventriculares (incluyendo la fibrilación auricular y el aleteo),





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

así como arritmias ventriculares (incluyendo prolongación QT severa asociada a taquiarritmias ventriculares) en pacientes con y sin otros signos de cardiotoxicidad.

El riesgo de cardiotoxicidad puede incrementarse por ejemplo, después de altas dosis de ciclofosfamida, en pacientes de edad avanzada, y en pacientes con tratamiento previo con radiación de la región cardíaca y/o el tratamiento previo o concomitante con otros agentes cardiotóxicos.

Debe tenerse precaución en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.

Toxicidad pulmonar

Se han notificado casos de neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar con el tratamiento con ciclofosfamida. También se han notificado enfermedad veno-oclusiva pulmonar y otras formas de toxicidad pulmonar.

Se ha notificado toxicidad pulmonar que puede llevar a insuficiencia respiratoria. Si bien la incidencia de toxicidad pulmonar asociada a la ciclofosfamida es baja, el pronóstico para los pacientes afectados es malo.

La aparición tardía de neumonitis (mayor de 6 meses después del inicio del tratamiento) parece estar asociada con una mortalidad particularmente elevada. La neumonitis se puede desarrollar incluso años después del tratamiento con ciclofosfamida.

Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda después de una sola dosis de ciclofosfamida.

Neoplasias malignas secundarias

Como con todos los tratamientos citotóxicos, el tratamiento con ciclofosfamida implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas tardías

El riesgo de cáncer del tracto urinario, así como el riesgo de alteraciones mielodisplásicas, algunas progresando a leucemia aguda, se incrementa. Otros tumores malignos notificados después de regímenes con ciclofosfamida incluyen linfoma, cáncer de tiroides y sarcomas.

La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de que la quimioterapia haya finalizado. También se ha informado de malignidad después de la exposición en útero.

El riesgo de cáncer de vejiga se puede reducir considerablemente mediante la prevención de la cistitis hemorrágica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Enfermedad hepática veno-oclusiva

Se ha notificado la presencia de la enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH) en pacientes tratados con ciclofosfamida.

Se ha identificado como un factor de riesgo importante para el desarrollo de EVOH un régimen citorreductor para la preparación en el trasplante de médula ósea, compuesto por ciclofosfamida en combinación con irradiación de todo el cuerpo, busulfano, y otros agentes. Después de la terapia citorreductora, el síndrome clínico se desarrolla típicamente entre la primera y la segunda semanas después del trasplante y se caracteriza por el aumento repentino de peso, hepatomegalia dolorosa, ascitis, hiperbilirrubinemia e ictericia.

Sin embargo, también se ha informado del desarrollo gradual del EVOH en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras bajas de ciclofosfamida a largo plazo.

Como una complicación de EVOH se pueden desarrollar síndrome hepatorenal y un fracaso multiorgánico. Se han notificado desenlaces mortales por EVOH asociado a la ciclofosfamida.

Los factores de riesgo que predisponen a un paciente para el desarrollo de EVOH con la terapia citorreductora en dosis alta incluyen: trastornos preexistentes de la función hepática, una radioterapia previa del abdomen, y un resultado de bajo rendimiento.

Genotoxicidad

La Ciclofosfamida es genotóxico y mutagénico en células somáticas y germinales masculinas y femeninas. Por lo tanto, las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento ni en los 12 meses después de su finalización; y los hombres no deben procrear durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al mismo.

Los datos en animales indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular puede producir una disminución de la tasa de implantación y embarazos viables, así como en un aumento del riesgo de malformaciones. Este efecto se debe tener en cuenta en caso de tener prevista una fecundación o embarazo tras la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida. La duración exacta del desarrollo folicular en los seres humanos no se conoce, pero puede ser mayor de 12 meses.

Efectos sobre la fertilidad

La ciclofosfamida interfiere con la oogénesis y espermatogénesis. Puede causar esterilidad en ambos sexos. Los varones tratados con ciclofosfamida deben ser informados sobre la posibilidad de conservación del esperma antes del tratamiento.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La esterilidad inducida por ciclofosfamida puede ser irreversible en algunos pacientes.

Pacientes femeninos

En una proporción significativa de mujeres tratadas con ciclofosfamida, se desarrolla amenorrea, transitoria o permanente, asociada con un aumento en la secreción de gonadotropinas y una disminución de estrógenos.

En mujeres mayores, en particular, la amenorrea puede ser permanente.

También se ha informado de oligomenorrea asociada con el tratamiento con ciclofosfamida.

Las mujeres tratadas con ciclofosfamida durante la prepubescencia, generalmente desarrollan normalmente las características sexuales secundarias y tienen menstruaciones regulares, y pueden concebir posteriormente.

Las mujeres tratadas con ciclofosfamida que han retenido su función ovárica después del tratamiento, tienen un riesgo aumentado de desarrollar menopausia prematura.

Pacientes masculinos

Los hombres tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia que normalmente están asociadas con un aumento de la gonadotropina pero con secreción de testosterona normal.

La potencia sexual y la libido, normalmente no se ven alteradas en estos pacientes.

Los hombres tratados con ciclofosfamida durante la prepubescencia, pueden desarrollar normalmente las características sexuales secundarias, pero pueden tener oligospermia o azoospermia. Puede producirse un cierto grado de atrofia testicular.

La azoospermia inducida por ciclofosfamida es reversible en algunos pacientes, aunque esta reversibilidad puede no tener lugar hasta pasados varios años tras cesar la terapia.

Hombres que se han vuelto estériles por la ciclofosfamida, han podido engendrar hijos posteriormente.

Reacciones anafilácticas, sensibilización cruzada con otros agentes alquilantes

Se han notificado reacciones anafilácticas, incluyendo casos con desenlace mortal, asociadas al uso de ciclofosfamida.

También se han notificado posibles casos de reacción cruzada con otros agentes alquilantes.

Deterioro en la curación de heridas

La ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La alopecia es un efecto muy común de la administración de ciclofosfamida, dependiente de la dosis. La alopecia inducida por la quimioterapia puede progresar a la calvicie. El pelo puede volver a crecer, aunque puede ser diferente en la textura o el color.

En los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en aquellos con insuficiencia renal grave, la reducción de la excreción renal puede causar un aumento de los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y de sus metabolitos, lo que puede dar lugar a un aumento de la toxicidad por lo que debe ser tenido en consideración al establecer la dosis en estos pacientes.

La insuficiencia hepática, sobre todo si es grave, puede estar asociada con una disminución de la activación de ciclofosfamida, lo que puede alterar la eficacia del tratamiento. Esto debe ser considerado al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada.

Se debe tener precaución en pacientes con porfiria aguda debido al efecto porfirinógeno de ciclofosfamida.

Los pacientes con insuficiencia suprarrenal pueden requerir un aumento en la dosis de sustitución con corticoides cuando se expone a la tensión debida a la toxicidad por citostáticos, incluyendo ciclofosfamida

Debe administrarse con precaución en pacientes diabéticos, ya que ciclofosfamida podría interactuar con la insulina y otros medicamentos hipoglucemiantes.

Se debe realizar las determinaciones en suero de: alanina aminotransferasa (ALT) (SGPT), aspartato aminotransferasa (AST) (SGOT), lactato dehidrogenasa (LDH), bilirrubina, nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, antes de iniciar el tratamiento, y a intervalos periódicos durante el mismo.

Evitar las inmunizaciones a menos que el medico lo apruebe; las personas que convivan en el ámbito familiar del paciente deben evitar las inmunizaciones con la vacuna oral de polio virus.

8.2. Embarazo

La ciclofosfamida no debe ser utilizada durante el embarazo debido a que cruza la barrera placentaria y puede causar anomalías fetales.

Las mujeres en edad fértil con posibilidades de quedar embarazadas deberán utilizar métodos efectivos de anticoncepción.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.3. Lactancia

La ciclofosfamida se excreta en la leche materna. Debido al potencial para causar efectos adversos en el recién nacido no se recomienda la lactancia durante el tratamiento.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Fertilidad masculina: En los varones, el tratamiento puede incrementar el riesgo de infertilidad irreversible y, por lo tanto, deben ser informados acerca de las posibilidades de conservación de esperma antes del inicio del tratamiento.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dada la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios cuando se administra ciclofosfamida, tales como náuseas y vómitos, mareos, visión borrosa y trastornos visuales que pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, el médico debe decidir en cada caso si el paciente puede conducir o utilizar maquinaria

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la ciclofosfamida, a cualquiera de sus metabolitos y a los componentes de la fórmula.

En pacientes con: depresión de la médula ósea, varicela existente o reciente y herpes zoster.

Pacientes con infecciones activas.

Pacientes con inflamación de la vejiga (cistitis) y obstrucciones urinarias.

Toxicidad urotelial aguda por la quimioterapia citotóxica o radioterapia.

Embarazo y lactancia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los síntomas de sobredosis pueden incluir, entre otros, los siguientes:

Heces de color negro y con aspecto de alquitrán

Orina de color rojo

Sangrado o moretones inusuales

Cansancio o debilidad anormales

Dolor de garganta, tos, fiebre u otros signos de infección

Inflamación de las piernas, los tobillos, o los pies

Dolor en el pecho.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

10.2. Tratamiento

No existe un antídoto conocido para la sobredosis con ciclofosfamida. En caso de sobredosis, el paciente deberá permanecer en una unidad especializada, con monitoreo estricto de sus funciones vitales. Deberán tomarse otras medidas sintomáticas y de soporte apropiadas según sea necesario.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. Vía oral

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACION

Alergia a los componentes de la formula.

Embarazo y lactancia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. Vía intravenosa

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2022

