



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 1 de 18

ERIOCIX

CICLOFOSFAMIDA 500 mg y 1 g

Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

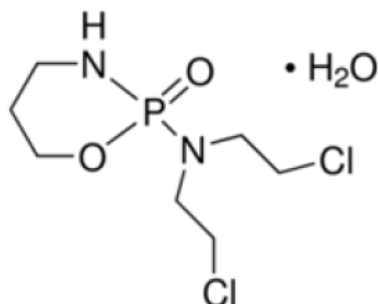
Industria Argentina

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de ERIOCIX Contiene:

	500 mg/vial	1 g/vial
Ciclofosfamida	500 mg	1 g
(Como Ciclofosfamida Monohidrato)		
Manitol	375 mg	750 mg

Fórmula estructural de Ciclofosfamida Monohidrato



Molecular formula: C₇H₁₇Cl₂N₂O₃P

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico, inmunosupresor.

Código ATC: LO1AAO1

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Liofilizado para Inyectable

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

La ciclofosfamida está indicada para el tratamiento de:

-Linfomas malignos (Estadios III y IV del sistema de clasificación Ann Arbor), enfermedad de Hodgkin, linfoma linfocítico (nodular o difuso), linfoma de celularidad mixta, linfoma histiocítico, linfoma de Burkitt.

-Mieloma múltiple

Versión: Noviembre 2022



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 2 de 18

- Leucemias: leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica crónica (es a menudo ineficaz en crisis blásticas agudas) leucemia mielógena y monocítica aguda, leucemia (célula madre) linfoblástica aguda (la ciclofosfamida administrada durante la remisión es efectiva para prolongar su duración)
- Micosis fungoide (enfermedad avanzada)
- Neuroblastoma (enfermedad diseminada)
- Adenocarcinoma de ovario
- Retinoblastoma
- Carcinoma de mama
- Enfermedades autoinmunes que comprometen la vida como: formas progresivas graves de nefritis lúpica
- Granulomatosis de Wegener

La ciclofosfamida, a pesar de ser efectiva por si sola en neoplasias propensas, es más frecuente usarla simultáneamente o de forma secuencial con otros antineoplásicos.

Síndrome Nefrótico por cambios mínimos en pacientes pediátricos:

La ciclofosfamida está indicada para el síndrome nefrótico por cambios mínimos comprobado por biopsia en pacientes pediátricos que no han respondido de forma adecuada o no toleran la terapia con adenocorticoesteroides.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Durante o inmediatamente después de la administración, se deben consumir o infundir cantidades adecuada de líquido para provocar la diuresis para reducir el riesgo de toxicidad de las vías urinarias. Por lo tanto, la ciclofosfamida se debe administrar por la mañana.

La Ciclofosfamida solo debe ser utilizada por médicos experimentados en el uso de quimioterapia del cáncer. La Ciclofosfamida solo se debe administrar cuando existan medios para una supervisión habitual de los parámetros clínicos, bioquímicos y hematológicos antes, durante y después de la administración y bajo la dirección de un servicio oncológico especializado.

-Enfermedades malignas

Pacientes adultos y pediátricos

Intravenoso: ciclo inicial para pacientes sin deficiencias hematológicas: 40 mg por kg a 50 mg por kg administrada intravenosamente en dosis divididas en períodos de 2 a 5 días.

Otros esquemas intravenosos incluyen 10 mg por kg a 15 mg por kg administrada cada 7 a 10 días o 3 mg por kg a 5 mg por kg dos veces a la semana.

Se han informado muchos otros ciclos intravenosos de ciclofosfamida. Las dosificaciones se deben ajustar de acuerdo a la evidencia de la actividad antineoplásica y/o a la leucopenia. Un hemograma para el conteo de leucocitos es una buena guía y objetiva para regular la dosificación.

Cuando se incluye la ciclofosfamida a un esquema citotóxico combinado, puede ser necesario reducir la dosificación de ciclofosfamida, así como la de las otras drogas.

Versión: Noviembre 2022

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 3 de 18

Preparación, manejo y administración

Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente previo a la administración en busca de la presencia de partículas o decoloración siempre que la solución y el envase lo permita. La Ciclofosfamida no contiene ningún conservante antimicrobiano y por esto se debe prestar atención para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas.

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

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

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

Inyección intravenosa directa

Si la solución se va a utilizar para inyección directa, ERIOCIX se reconstituye añadiendo **solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % solamente** según se indica en la Tabla 2. Tenga en cuenta que ERIOCIX solo reconstituido en solución de cloruro de sodio estéril al 0,9% es adecuado para inyección en bolo.

No use Agua Estéril para inyección, porque se obtiene una solución hipotónica y no se debe usar para inyectar directamente.

Tabla 2: Reconstitución para inyección intravenosa directa:

Concentración	Volumen de cloruro de sodio 0,9 %	Concentración de Ciclofosfamida
500 mg	25 ml	20 mg por ml
1 g	50 ml	

Perfusión intravenosa

Si la solución se va a utilizar para perfusión intravenosa, ERIOCIX se reconstituye añadiendo **agua estéril para inyección o solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 %**, según la tabla 3, para obtener una concentración de 20 mg /ml de ciclofosfamida. Agitar gentilmente hasta disolver completamente la droga.

Versión: Noviembre 2022

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 4 de 18

Tabla 3: Reconstitución en preparación para la infusión intravenosa:

Concentración	Volumen del diluyente	Concentración de Ciclofosfamida
500 mg	25 ml	20 mg por ml
1 g	50 ml	

Antes de la perfusión, la solución reconstituida, se debe diluir en cualquiera de los siguientes diluyentes a una concentración mínima de 2 mg/ml:

- Cloruro de sodio al 0,45%
- Dextrosa al 5 %

Al inyectar el disolvente en el vial para inyección el polvo se disuelve fácilmente para producir una solución límpida y de aspecto incoloro. La solución se debe administrar lo antes posible después de su reconstitución.

Antes de la administración intravenosa, la sustancia se debe disolver completamente. No utilizar ante un cambio de color.

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

Estabilidad de la solución reconstituida y diluida de Ciclofosfamida

Si no se usan inmediatamente, deben ser almacenadas como lo indica la Tabla 4.

Tabla 4: Conservación de las soluciones de Ciclofosfamida

Diluyente	Conservación	
	Temperatura ambiente	Refrigerada
Solución reconstituida (Sin dilución posterior)		
Cloruro de sodio 0,9 %	Hasta 24 hs	Hasta 6 días
Agua estéril para inyección	No la almacene, dilúyala inmediatamente	
1 Soluciones diluidas		
Cloruro de sodio 0,45 %	Hasta 24 hs	Hasta 6 días
Dextrosa 5 %	Hasta 24 hs	Hasta 36 hs

¹ El tiempo de almacenamiento es el tiempo total que la Ciclofosfamida está en solución, incluyendo el tiempo que en que se reconstituye en Cloruro de Sodio estéril 0,9 %, o Agua Estéril para Inyección.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 5 de 18

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser usada inmediatamente, a menos, que la reconstitución se realice en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de su uso están indicadas en la Tabla 4.

CONTRAINDICACIONES

Ciclofosfamida está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a ciclofosfamida o cualquiera de sus metabolitos o a cualquier otro de los componentes del producto. Se han informado reacciones anafilácticas, incluyendo la muerte con ciclofosfamida. Se puede producir posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.
- Infecciones agudas.
- Aplasia de la médula ósea o depresión de la médula ósea antes del tratamiento.
- Infección urinaria.
- Toxicidad urotelial aguda debido a quimioterapia citotóxica o radioterapia.
- Obstrucción del flujo urinario.
- Lactancia.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Mielosupresión, inmunosupresión, Insuficiencia de médula ósea e infecciones

La Ciclofosfamida puede provocar mielosupresión (leucopenia, neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia), insuficiencia de la médula ósea e inmunosupresión grave que puede causar infecciones serias y a veces fatales, que incluye sepsis y choque séptico. Las infecciones latentes se pueden reactivar.

Se puede indicar una profilaxis con antibióticos en ciertos casos de neutropenia a discreción del médico a cargo. En casos de fiebre por neutrocitopenia, se indica terapia con antibióticos. También se pueden indicar antimicóticos y/o antivirales.

El monitoreo con hemogramas completos es esencial durante el tratamiento con ciclofosfamida, de este modo se puede ajustar la dosificación si es necesario. No se debe administrar ciclofosfamida a pacientes con neutrófilos $\leq 1.500/\text{mm}^3$ y plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$. El tratamiento con ciclofosfamida no está indicado, o se debe interrumpir o reducir la dosis, en pacientes que tengan o aparezca una infección seria. Se puede administrar G-CSF para reducir los riesgos de complicaciones por neutrocitopenia asociadas al uso de la ciclofosfamida. La profilaxis primaria y secundaria con G-CSF se debe considerar para todos los pacientes que se considere que están en mayor riesgo de tener complicaciones por neutrocitopenia. Los nadires de reducción de leucocitos y trombocitos con frecuencia se alcanzan en 1 o 2 semanas de tratamiento.

Se espera que se normalice la sangre periférica aproximadamente después de 20 días. Se ha informado insuficiencia de la médula ósea. La mielosupresión grave se espera que aparezca particularmente en pacientes tratados previamente con y/o que reciben quimioterapia concomitante y/o radioterapia.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 6 de 18

Toxicidad renal y de las vías urinarias

Con el tratamiento con ciclofosfamida, se han informado cistitis hemorrágica, pielitis, uretritis y hematuria. Puede ser requerido tratamiento médico y/o quirúrgico de apoyo para tratar casos prolongados de cistitis hemorrágica. Discontinúe la terapia con ciclofosfamida en caso de cistitis hemorrágica grave. La toxicidad de las vías urinarias (úlceras de vejiga, necrosis, fibrosis, contractura y cáncer secundario) pueden requerir interrupción del tratamiento con ciclofosfamida o cistectomía. La urotoxicidad puede ser fatal. La toxicidad de las vías urinarias puede ocurrir con el uso de ciclofosfamida a corto plazo o a largo plazo.

Antes de comenzar el tratamiento descarte o corrija cualquier obstrucción de las vías urinarias. Se debe chequear de forma regular el sedimento urinario si aparecen eritrocitos y otros signos de toxicidad de las vías urinarias y/o nefrotoxicidad. La ciclofosfamida se debe usar con cuidado, si se usa, con pacientes con infecciones activas de las vías urinarias. Hidratación contundente con diuresis forzada y con vaciado vesical frecuente puede reducir la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical. Se ha utilizado mesna para prevenir la toxicidad vesical grave.

La seguridad y eficacia para el tratamiento de síndrome nefrótico en adultos u otras enfermedades renales, no ha sido establecido.

Cardiotoxicidad

Con la terapia con ciclofosfamida se ha registrado miocarditis, miopericarditis, derrame pericárdico que incluye taponamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva, que puede ser fatal.

Se han informado arritmias supraventricular (que incluyen fibrilación y aleteo auricular) y arritmias ventriculares (que incluyen prolongación grave de QT asociado a taquiarritmia ventricular) luego del tratamiento con regímenes que incluyen ciclofosfamida.

El riesgo de cardiotoxicidad puede incrementar con dosis altas de ciclofosfamida en pacientes de edad avanzada y en pacientes con radioterapia previa en la región cardíaca y/o tratamientos concomitantes previos con otros medicamentos cardiotoxicos.

Se necesita cuidado especial con los pacientes con factores de riesgos de cardiotoxicidad y con los pacientes con cardiopatías preexistentes.

Monitoree a los pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y con cardiopatías preexistentes.

Toxicidad pulmonar

Pueden ocurrir neumonitis, fibrosis pulmonar y neumopatía veno-oclusiva y otras formas de toxicidad pulmonar que provoca insuficiencia respiratoria durante o luego del tratamiento con ciclofosfamida. El inicio tardío de neumonitis (más de 6 meses luego del inicio con ciclofosfamida) parece estar asociado a un incremento en la mortalidad. La neumonitis puede aparecer después de años del tratamiento con ciclofosfamida.

Monitoree los pacientes considerando los signos y síntomas de toxicidad pulmonar.

Metástasis

La ciclofosfamida es genotóxica. Las metástasis (cáncer de vías urinarias, mielodisplasia, leucemias agudas, linfomas, cáncer de tiroides y sarcomas) se han registrado en pacientes

Versión: Noviembre 2022

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 7 de 18

tratados con esquemas posológicos que contienen ciclofosfamida. El riesgo de cáncer de vejiga se puede reducir al prevenir la cistitis hemorrágica.

Hepatopatías veno-oclusivas

Las hepatopatías veno-oclusiva (HVO) que incluyen desenlaces mortales se han registrado en pacientes que reciben esquemas posológicos que contienen ciclofosfamida. Un esquema posológico citorreductor para la preparación para el trasplante de médula ósea que consiste de ciclofosfamida en combinación con irradiación de todo el cuerpo, busulfano u otro medicamento se ha identificado como un factor de riesgo mayor. También se ha informado que HVO aparece de forma gradual en pacientes que reciben dosis baja a largo plazo de dosis inmunosupresoras de ciclofosfamida. Otros factores de riesgo que predisponen la aparición de HVO incluyen los trastornos preexistentes de la función hepática, previos a la radioterapia de abdomen, o una condición de funcionamiento bajo.

Toxicidad del embrión y del feto

La ciclofosfamida puede causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición a la ciclofosfamida durante el embarazo puede causar defectos congénitos, aborto natural, retraso en el crecimiento del feto y efectos feto tóxicos en los recién nacidos. La ciclofosfamida es teratogena y tóxica para el embrión y el feto en ratones, ratas, conejos y monos.

Advierta a las mujeres con capacidad de procrear para evitar quedar embarazadas y a usar tratamiento anticonceptivo muy efectivo durante el tratamiento y hasta un año después de completar la terapia.

Infertilidad

La función reproductiva y la fertilidad del varón y de la mujer puede ser afectada en pacientes que son tratados con ciclofosfamida. La ciclofosfamida interfiere con la ovogénesis y espermatogénesis. Puede causar la esterilidad en ambos sexos. La causa de la esterilidad parece depender de la dosis de ciclofosfamida, duración de la terapia, y el estado de la actividad gonadal al momento del tratamiento. La esterilidad causada por la ciclofosfamida puede ser irreversible en algunos pacientes. Advierta a los pacientes el riesgo teórico de infertilidad.

Insuficiencia de cicatrización

La ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización normal.

Hiponatremia

Se han registrado hiponatremia asociada al aumento total del agua corporal, hiperhidratación aguda, y un síndrome que se parece al SIADH (síndrome de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética), el que puede ser mortal.

REACCIONES ADVERSAS

Hipersensibilidad a ciclofosfamida o cualquiera de sus metabolitos o a cualquier otro de los componentes del producto.

Versión: Noviembre 2022

Mielosupresión, (leucopenia, neutrocitopenia, trombocitopenia y anemia), insuficiencia de la médula ósea e inmunosupresión grave que puede causar infecciones serias y a veces fatales, que incluye sepsis y choque séptico.

Toxicidad renal y de las vías urinarias: cistitis hemorrágica, pielitis, uretritis y hematuria

Cardiotoxicidad: miocarditis, miopericarditis, derrame pericárdico.

Toxicidad pulmonar: neumonitis, fibrosis pulmonar y neumopatía veno-oclusiva y otras formas de toxicidad pulmonar que provoca insuficiencia respiratoria

Metástasis: cáncer de vías urinarias, mielodisplasia, leucemias agudas, linfomas, cáncer de tiroides y sarcomas).

Hepatopatía veno-oclusiva: hepatopatías veno-oclusiva (HVO) que incluyen desenlaces mortales

Toxicidad del embrión y del feto: daño fetal

Toxicidad del sistema reproductor.

Insuficiencia de cicatrización

Hiponatriemia

Efectos adversos frecuentes

Sistema hematopoyético:

La neutrocitopenia ocurre en pacientes tratados con ciclofosfamida. El grado de la neutrocitopenia es particularmente importante porque se correlaciona con la reducción de la resistencia a las infecciones. Se ha registrado fiebre sin infección documentada en pacientes con neutrocitopenia.

Sistema gastrointestinal:

Náuseas y vómitos ocurren con la terapia con ciclofosfamida. La anorexia y, menos frecuente, molestia o dolor abdominal y la diarrea pueden ocurrir. Existen registros aislados de colitis hemorrágica, úlcera de la mucosa bucal e ictericia durante la terapia.

Piel y sus estructuras:

La alopecia ocurre en pacientes tratados con ciclofosfamida. La erupción cutánea ocurre en ocasiones en pacientes que reciben el medicamento. Pigmentación de la piel y cambios en las uñas pueden ocurrir.

Experiencia post-comercialización

Los siguientes efectos adversos se han identificado de las pruebas clínicas o de la farmacovigilancia. Debido a que son registrados de grupos de población de tamaños desconocidos, las estimaciones precisas de frecuencia no se pueden realizar.

Cardíaca: paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular, shock cardiogénico, derrame pericárdico (que puede causar taponamiento cardíaco) hemorragia del miocardio, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca (que incluye desenlaces mortales), cardiomiopatía, miocarditis, pericarditis, carditis, fibrilación auricular, arritmia supraventricular, arritmia ventricular, bradicardia, taquicardia, palpitaciones y prolongación de QT.

Congénito, familiar y genético: la muerte intrauterina, la malformación del feto, el retraso del crecimiento del feto, la toxicidad del feto (que incluye la mielosupresión, gastroenteritis).

Oído y laberinto: sordera, deficiencia auditiva, tinnitus.

Endócrino: hiperhidratación.

Vista: deficiencia visual, conjuntivitis, lagrimeo.

Versión: Noviembre 2022



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 9 de 18

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

Trastornos generales y condiciones de la zona de administración:

Insuficiencia multiorgánica, deterioro físico general, enfermedades similares a la influenza, reacciones en la zona de la inyección o la infusión (trombosis, necrosis, flebitis, inflamación, dolor, hinchazón, eritema), pirexia, edema, dolor torácico, inflamación de la mucosa, astenia, dolor, escalofríos, fatiga, malestar general, dolor de cabeza.

Hematológico: mielosupresión, insuficiencia de la médula ósea, coagulación intravascular diseminada y síndrome urémico hemolítico (con una microangiopatía trombótica).

Hepático: hepatopatía veno-oclusiva, hepatitis colestásica, hepatitis citolítica, hepatitis, colestasis; hepatotoxicidad con insuficiencia hepática, encefalopatía hepática, ascitis, hepatomegalia, bilirrubina incrementada, función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas.

Inmunológico: inmunosupresión, shock anafiláctico y reacción de hipersensibilidad.

Infecciones: Las siguientes manifestaciones se han asociado a la mielosupresión e inmunosupresión causada por la ciclofosfamida: riesgo incrementado y gravedad de neumonías (que incluyen desenlaces clínicos mortales) otras infecciones bacterianas, micóticas, virales, protozoicas y parasitarias; reactivación de infecciones latentes, (que incluye hepatitis viral, tuberculosis), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsis y shock séptico.

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

Metabolismo y nutrición: hiponatremia, retención de líquidos, aumento de la glucosa, disminución de la glucosa.

Sistema locomotor y tejido conjuntivo: rabdomiolisis, esclerodermia, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

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

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

Embarazo: parto prematuro.

Psiquiátrico: estado confusional.

Renal y urinario: insuficiencia renal, trastorno tubular renal, disfunción renal, nefropatía tóxica, cistitis hemorrágica, necrosis vesical, cistitis ulcerosa, contractura de vejiga, hematuria, diabetes insipidus nefrógena, células epiteliales atípicas de la vejiga.

Sistema reproductor: infertilidad, disfunción ovárica, trastornos ováricos, amenorrea, oligomenorrea, atrofia testicular, azoospermia, oligospermia.

Respiratorio: enfermedad pulmonar veno-oclusiva, síndrome de dificultad respiratoria agudo, enfermedad pulmonar intersticial que se manifiesta por insuficiencia respiratoria (que incluye desenlaces clínicos mortales), bronquiolitis obliterante, neumonía organizada, alveolitis alérgica, neumonitis, hemorragia pulmonar; dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, derrame pleural, broncoespasmo, disnea, hipoxia, tos, congestión nasal, molestia nasal, dolor orofaríngeo, rinorrea.

Versión: Noviembre 2022



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 10 de 18

Piel y tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema polimorfo, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis por recuerdo de radiación, erupción cutánea tóxica, urticaria, dermatitis, ampollas, prurito, eritema, trastorno de uña, hinchazón facial, hiperhidrosis.

Síndrome de Lisis tumoral: como otros medicamentos citotóxicos, la ciclofosfamida puede provocar el síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia en pacientes con rápido crecimiento de tumores.

Vascular: embolismo pulmonar, trombosis vascular, vasculitis, isquemia periférica, hipertensión, hipotensión, rubor y sofoco.

INTERACCIONES

La ciclofosfamida es un profármaco que es activado por el citocromo P450s.

Un aumento de la concentración de metabolitos citotóxicos puede ocurrir con:

-Inhibidores de la proteasa: el uso concomitante con inhibidores de proteasa puede aumentar la concentración de metabolitos citotóxicos. Se descubrió que el uso de esquemas posológicos basados en inhibidores de proteasa está asociado a una mayor incidencia de las infecciones y neutropenia en pacientes que reciben ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido (CDE) que con el uso de un esquema posológico basado en un inhibidor no nucleósido transcriptasa inversa.

El uso combinado o secuencial de ciclofosfamida y otros agentes con toxicidades similares puede potenciar las mismas.

-Aumento de la toxicidad y/o inmunosupresión puede ser el efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo:

- Inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA): los inhibidores de la ECA pueden causar leucopenia.
- Natalizumab
- Paclitaxel: se ha registrado un aumento de la hematotoxicidad cuando se administra ciclofosfamida luego de una infusión de paclitaxel.
- Diuréticos tiacídicos.
- Zidovudina

-Se puede producir aumento de la cardiotoxicidad por un efecto combinado de la ciclofosfamida y, por ejemplo:

- Antraciclinas
- Citarabina
- Pentostatina
- Radioterapia en la zona cardíaca
- Trastuzumab

-Se puede producir aumento de la toxicidad pulmonar por un efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo:

- Amiodarona
- G-CSF; GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonia de macrófagos): Los reportes sugieren un aumento del riesgo de toxicidad.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 11 de 18

dad pulmonar en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica que incluye ciclofosfamida y G-CSF o GM-CSF.

-Se puede producir aumento de la nefrotoxicidad por un efecto combinado de ciclofosfamida y, por ejemplo:

- Amfotericina B
- Indometacina: se ha registrado hiperhidratación aguda con el uso concomitante de indometacina.

-Aumento de otras toxicidades:

- Azatioprina: aumento del riesgo de hepatotoxicidad (necrosis hepática)
- Busulfano: se ha informado aumento de la incidencia de enfermedad veno-oclusiva hepática y mucositis.
- Inhibidores de la proteasa: aumento de la incidencia de mucositis.

-Se puede producir aumento de riesgo de cistitis hemorrágica por un efecto combinado de ciclofosfamida y tratamiento con radiación concomitante o anterior.

Etanercept: En pacientes con granulomatosis de Wegener el agregado de etanercept al tratamiento estándar, que incluye ciclofosfamida, se asoció a una mayor incidencia de tumores sólidos malignos extracutáneos.

Metronidazol: se ha registrado encefalopatía aguda en pacientes que reciben ciclofosfamida y metronidazol. La asociación de la causa no es clara. En estudios en animales, la combinación de ciclofosfamida con metronidazol se asoció con el aumento de la toxicidad de ciclofosfamida.

Tamoxifeno: el uso concomitante de tamoxifeno y quimioterapia puede aumentar el riesgo de tromboembolismo.

Cumarinas: se han registrado tanto aumento como disminución del efecto de la warfarina, en pacientes que reciben warfarina y ciclofosfamida.

Ciclosporina: se ha observado concentraciones plasmáticas más bajas de ciclosporina en pacientes que reciben una combinación de ciclofosfamida y ciclosporina, que en pacientes que reciben sólo ciclosporina. Esta interacción puede causar un aumento de la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped.

Miorrelajantes depolarizantes: el tratamiento con ciclofosfamida causa una actividad marcada y persistente inhibidora de la colinesterasa. Se puede producir apnea prolongada con el uso concurrente de miorrelajantes depolarizantes (ej. Succinilcolina). Si un paciente ha sido tratado con ciclofosfamida dentro de los diez días de anestesia general, advierta al anestesista.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo:

Embarazo Categoría D.

Resumen de riesgo

La Ciclofosfamida puede causar daño fetal cuando es administrada a una embarazada basado en sus mecanismos de acción y en los registros publicados de los efectos en los

Versión: Noviembre 2022

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 12 de 18

pacientes y animales gestantes. La exposición a ciclofosfamida durante el embarazo puede causar malformación del feto, aborto natural, retraso en el crecimiento del feto y efectos tóxicos en el recién nacido. La ciclofosfamida es teratogénica y tóxica para el embrión y el feto en ratones, ratas, conejos y monos. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se trata con este fármaco, informe al paciente sobre el potencial daño para el feto.

Datos en humanos

Se han registrado malformaciones del esqueleto, paladar, extremidades y ojos como también aborto natural luego de la exposición a ciclofosfamida en el primer trimestre. Se han informado retraso en el crecimiento del feto y efectos tóxicos que se manifiestan en los recién nacidos, que incluyen leucopenia, anemia, pancitopenia, hipoplasia grave de la médula ósea y gastroenteritis luego de la exposición a la ciclofosfamida.

Datos en animales

La administración de ciclofosfamida a ratones, ratas, conejos y monos gestantes durante el período de organogénesis en dosis iguales o menores a la de los pacientes, basada en el área de superficie corporal, provocó varias malformaciones que incluyen anomalía congénita del tubo neural, anomalía de extremidades y dedos de la mano, y otras anomalías del esqueleto, labio y paladar leporino, y reducción de la osificación del esqueleto.

Madres lactantes

La ciclofosfamida está presente en la leche materna. Se han informado neutropenia, trombocitopenia, hemoglobina baja y diarrea en lactantes alimentados por mujeres tratadas con ciclofosfamida. Debido a las reacciones adversas graves de la ciclofosfamida durante la lactancia, se debe tomar una decisión si interrumpir la lactancia o interrumpir la droga, considerando la importancia de la droga para la madre.

Uso en pacientes pediátricos

Las niñas prepúberes tratadas con ciclofosfamida generalmente desarrollan características sexuales secundarias normalmente y tienen menstruaciones normales. Se ha registrado fibrosis ovárica con aparentemente pérdida completa de células reproductoras luego de tratamiento prolongado con ciclofosfamida en prepúberes tardíos. Las niñas tratadas con ciclofosfamida que han conservado la función ovárica después de completar el tratamiento tienen mayor riesgo de presentar menopausia prematura.

Los niños prepúberes tratados con ciclofosfamida manifiestan caracteres sexuales secundarios normales, pero pueden tener oligospermia o azoospermia y aumento de secreción de gonadotropina. Se puede producir algún grado de atrofia testicular. La azoospermia provocada por la ciclofosfamida es reversible en algunos pacientes, aunque puede que no se produzca la reversibilidad hasta varios años después de haber terminado la terapia.

Uso en pacientes geriátricos

La información disponible de estudios clínicos de ciclofosfamida para pacientes de 65 años y mayores es insuficiente para determinar si éstos responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad

Versión: Noviembre 2022

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 13 de 18

avanzada debe ser con cuidado, comenzando usualmente por el extremo más bajo del rango de dosis, reflejando mayor frecuencia en funcionamiento hepático, renal o cardíaco, o enfermedad concomitante, o terapia con otra droga.

Mujeres y varones con capacidad reproductiva

Anticoncepción

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con ciclofosfamida debido al riesgo de daño para el feto en grupos de población específica.

Las mujeres con capacidad reproductiva deben usar anticonceptivos muy efectivos durante y un año luego de haber completado el tratamiento.

Los varones que son sexualmente activos con compañeras femeninas, que están o pueden quedar embarazadas deben usar preservativos durante y por lo menos por 4 meses luego del tratamiento.

Infertilidad

Mujeres: La amenorrea transitoria o permanente, asociada con disminución de estrógeno y aumento de secreción de gonadotrofina, aparece en una proporción de las mujeres tratadas con ciclofosfamida. Generalmente las pacientes afectadas vuelven a tener la menstruación regular pocos meses después de la finalización de la terapia. El riesgo de menopausia prematura con ciclofosfamida aumenta con la edad. Se ha informado también oligomenorrea asociada con el tratamiento con ciclofosfamida.

Los datos en animales sugieren que existe un incremento del riesgo de pérdida del embarazo que puede persistir luego de discontinuar la ciclofosfamida, siempre que los ovocitos/folículos expuestos a la ciclofosfamida durante cualquiera de sus fases de maduración existan. La duración exacta del desarrollo folicular en humanos no se conoce, pueden ser más de 12 meses.

Varones: Los varones tratados con ciclofosfamida pueden manifestar oligospermia o azoospermia que normalmente están asociadas a un aumento de la secreción de gonadotrofina, pero con secreción normal de testosterona.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con disfunción renal grave, la disminución de la excreción renal puede provocar un aumento de los niveles plasmáticos de ciclofosfamida y sus metabolitos. Esto puede causar aumento de la toxicidad. Monitorear los pacientes con disfunción renal severa (ClCr = 10 ml/min a 24 ml/min) por signos y síntomas de toxicidad.

La ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables aunque probablemente existan diferencias cuantitativas que dependen del sistema de diálisis que se use. Con pacientes que requieren diálisis, se debe considerar el uso de intervalos constantes entre la administración de ciclofosfamida y la diálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con disfunción hepática grave tienen reducida la conversión de ciclofosfamida al metabolito activo 4-hidroxil, reduciendo potencialmente la eficacia.

Versión: Noviembre 2022

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 14 de 18

SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto para la ciclofosfamida.

Se debe manejar la sobredosis con medidas de apoyo, incluyendo tratamiento apropiado si ocurriera cualquier infección concurrente, mielosupresión o toxicidad cardíaca.

Las consecuencias graves por sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidades que dependen de la dosis, tales como, mielosupresión, urotoxicidad, cardiotoxicidad (incluyendo ataque cardíaco) enfermedad hepática veno-oclusiva y estomatitis.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes que reciben una sobredosis por si manifiestan toxicidades, particularmente toxicidad hemorrágica.

La ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables.

Como consecuencia se indica hemodiálisis rápida cuando se trate un intento de suicidio, o sobredosis accidental, o sobredosificación.

La profilaxis de cistitis con mesna puede ser útil para prevenir o limitar los efectos urotóxicos por sobredosis de ciclofosfamida.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción implica la reticulación del ADN de la célula tumoral.

Farmacodinámica

La ciclofosfamida es biotransformada principalmente en el hígado a metabolitos alquilantes activos mediante un sistema oxidasa microsomal de función mixta. Estos metabolitos interfieren con el crecimiento de las células malignas rápidamente proliferantes susceptibles.

Farmacocinética

Luego de la administración IV, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varía entre 3 a 12 horas con valores de clearance corporal total (CL) de 4 a 5,6 L/h. Las farmacocinéticas son lineares dentro de la variedad de dosis usada clínicamente. Cuando se administró ciclofosfamida a 4,0 g/m² en infusión de 90 minutos, la eliminación saturable en paralelo con la eliminación renal de primer orden, describe la cinética del fármaco.

Absorción

EL promedio de área bajo la curva para la droga luego de la administración IV (ABC_{PO} : ABC_{IV}) variaron de 0,87 a 0,96.

Distribución

Aproximadamente el 20% de ciclofosfamida está ligado a proteínas, sin cambios dependientes de la dosis. Algunos metabolitos están ligados a proteína en una cantidad mayor al 60%. El volumen de distribución se aproxima al agua corporal total (30 a 50 L).

Metabolismo

El hígado es el mayor sitio de activación de la ciclofosfamida. Aproximadamente el 75% de la dosis administrada de ciclofosfamida es activado por la citocromo microsomal hepática P450s incluyendo CYP2A6, 2B6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C18 y 2C19, con 2B6 mostrando la mayor actividad 4-hidroxilasa. La Ciclofosfamida es activada para formar 4-

Versión: Noviembre 2022

hidroxiciclofosfamida, la cual está en equilibrio con su aldofosfamida tautómero de anillo abierto. La 4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida pueden sufrir oxidación por aldehído dehidrogenasas para formar los metabolitos inactivos 4-ketociclofosfamida y carboxifosfamida, respectivamente. La Aldofosfamida puede sufrir β -eliminación para formar metabolitos activos mostaza de fosforamida y acroleína. Esta conversión espontánea se puede catalizar con albúmina y otras proteínas.

Menos del 5% de la ciclofosfamida puede ser directamente detoxificada por oxidación de cadena lateral, conduciendo a la formación de metabolitos inactivos 2-decloroetilciclofosfamida.

A dosis altas, la fracción del compuesto original eliminada por 4-hidroxilación se reduce y se provoca una eliminación no lineal de ciclofosfamida en pacientes. Parece que la ciclofosfamida induce su propio metabolismo. La autoinducción provoca un incremento de la eliminación total, aumento de la formación de metabolitos 4-hidroxi y acortamiento de valores de $t_{1/2}$ luego de la administración repetida a intervalos de 12 a 24 horas.

Eliminación

La ciclofosfamida es principalmente excretada como metabolitos. El 10 al 20 % se excreta sin cambios por la orina y el 4 % se excreta en la bilis luego de la administración IV.

Grupos de poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La farmacocinética de ciclofosfamida fue determinada luego de una infusión IV de 1 hora en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados demostraron que la exposición sistémica a la ciclofosfamida aumentaba a medida que la función renal disminuía.

La AUC media corregida por la dosis aumentó 38% en el grupo renal moderado (Clearance de Cr (Cl Cr de 25 a 50 ml/min), 64% en el grupo renal severo (Cl Cr de 10 a 24 ml/min) y 23 % en el grupo de hemodiálisis (Cl Cr < 10 ml/min), comparado con el grupo control. El aumento en la exposición fue significativo en el grupo severo ($p > 0,05$) así, los pacientes con insuficiencia renal severa deben ser monitoreados estrechamente por toxicidad.

La dializabilidad de la ciclofosfamida se investigó en cuatro pacientes con hemodiálisis a largo plazo. El Clearance por diálisis calculada por la diferencia arterial-venosa y la recuperación real del fármaco en dializados, promedió 104 ml/min, lo que está dentro del rango del clearance metabólico de 95 ml/min de la droga.

Una media de 37 % de la dosis administrada de ciclofosfamida fue eliminada durante la hemodiálisis. El tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue 3,3 horas en pacientes durante la hemodiálisis, se informó un 49 % de la reducción de las 6,5 horas a $t_{1/2}$ registrada en pacientes urémicos. La reducción en $t_{1/2}$, mayor depuración por diálisis que la depuración metabólica, mayor eficiencia de extracción y la eliminación significativa durante la diálisis del fármaco sugieren que la ciclofosfamida es dializable.

Insuficiencia hepática

El Clearance corporal total (Cl) de la ciclofosfamida disminuye un 40 % en pacientes con deficiencias hepáticas graves y el tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) se prolonga en un 64 %. El Cl medio y $t_{1/2}$ fueron $45 \pm 8,6$ l/kg y $12,5 \pm 1,0$ horas respectivamente, en pacientes con deficiencia hepática grave y $63 \pm 7,6$ l/kg y $7,6 \pm 1,4$ horas respectivamente en el grupo control.

Versión: Noviembre 2022



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 16 de 18

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

La ciclofosfamida administrada en diferentes vías de administración, que incluyen inyección intravenosa, subcutánea o intraperitoneal, o en agua potable, causó tumores tanto en ratones como en ratas. Además de leucemia y linfoma, se encontraron tumores benignos y malignos en varios sitios tisulares que incluyen vejiga, glándulas mamarias, pulmón, hígado y sitio de la inyección.

La ciclofosfamida fue mutagénica y clastogénica en múltiples estudios genéticos de toxicología *in vitro* e *in vivo*.

La ciclofosfamida es genotóxica en las células reproductoras masculinas y femeninas. Los datos en animales indican que la exposición de los ovocitos a la ciclofosfamida durante el desarrollo folicular puede provocar la disminución de implantaciones y gestaciones viables, y un aumento en el riesgo de malformaciones. Los ratones y ratas machos tratados con ciclofosfamida muestran una alteración de los órganos reproductores masculinos (por ej. disminución del peso, atrofia, cambios en la espermatogénesis), y una disminución en el potencial reproductor (por ej. Disminución de las implantaciones y un aumento en las pérdidas posterior a la implantación) y aumentos en las malformaciones de los fetos cuando se los apareó con hembras sin tratamiento.

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Asesore al paciente sobre lo siguiente:

- Informe a los pacientes la posibilidad de mielosupresión, inmunosupresión e infecciones. Explique la necesidad de hacer hemogramas de forma rutinaria. Indique a los pacientes que chequeen su temperatura de forma frecuente e informen de inmediato un episodio de fiebre.
- Aconseje al paciente para que informe sobre los síntomas urinarios (los pacientes deben informar si la orina se ha vuelto rosada o de color rojo) y la necesidad de aumentar el consumo de líquidos y la micción frecuente.
- Aconseje al paciente para que se comunique con el médico de forma inmediata sobre algunos de los siguientes: inicio o empeoramiento de la disnea, tos, hinchazón de tobillos/piernas, palpitaciones, aumento de peso de más de 2,5 kg en 24 horas, mareos o pérdida de conciencia
- Advierta a los pacientes la posibilidad de contraer neumonitis no infecciosa. Aconseje a los pacientes que informen de forma inmediata cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore.
- Aconseje a las pacientes mujeres con capacidad de procrear que usen anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento y un año luego de que haya completado la terapia. Existe riesgo de daño para el feto si la paciente queda embarazada durante este período. Las pacientes se deben contactar de inmediato con el médico si quedan embarazadas o si se sospecha un embarazo durante este período.
- Advierta a los pacientes masculinos que están sexualmente activos con una pareja femenina que puede quedar embarazada, que use profilácticos durante el tratamiento y hasta cuatro meses después que haya completado la terapia. Existe el riesgo de daño para el fe-

Versión: Noviembre 2022



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 17 de 18

to si los pacientes son padres de un niño durante este período. Los pacientes deben avisar de inmediato al médico si sus parejas femeninas quedan embarazadas o se sospecha un embarazo durante este período.

- Aconseje a las madres lactantes tratadas con ciclofosfamida que discontinúen la lactancia natural o discontinúen ciclofosfamida, considerando la importancia del fármaco para la madre.
- Explique a los pacientes que los efectos adversos tales como náusea, vómito, estomatitis, insuficiencia para la cicatrización, amenorrea, menopausia prematura, esterilidad y pérdida de cabello pueden estar asociadas a la administración de ciclofosfamida. Otros efectos indeseables (que incluye por ejemplo el mareo, visión borrosa, o deterioro visual) pueden afectar la capacidad para conducir o usar máquinas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTRO DE TOXICOLOGÍA:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247
Hospital Pedro de Elizalde: Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063
Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel: (011) 4808-2655
Hospital Dr. A Posadas: Tel (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-3330160

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

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

El producto puede resistir exposiciones breves a temperaturas de hasta 30°C, pero se debe proteger de temperaturas superiores a 30°C. No administrar en caso de observar el producto de color ámbar

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO**

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

Presentación:

- ERIOCIX 500 mg x 1 y 6 frascos ampollas
- ERIOCIX 1 g x 1 y 3 frascos ampollas

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Versión: Noviembre 2022



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Página 18 de 18

Certificado N°:

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda,
Departamento Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Revisión: Noviembre 2022.

Versión: Noviembre 2022