



Nº Ref.:MA1530363/21
RBSA

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 2415/21
Santiago, 29 de enero de 2021

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MA1530363, de fecha de 20 de enero de 2021, mediante la cual solicita nuevo contenido de envase para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, Registro Sanitario Nº F-14350/19;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 20 de enero de 2021, se solicitó nuevo contenido de envase para el registro sanitario Nº F-14350/19 del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2021012000824928, emitido por Tesorería General de la República con fecha 20 de enero de 2021.

TERCERO: que, el titular solicita incorporar presentación Muestra Médica y nuevo contenido de envase, manteniendo los contenidos autorizados anteriormente; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 2460 de 13 de octubre de 2020 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el nuevo contenido de envase para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, Registro Sanitario Nº F-14350/19, concedido a Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., manteniendo los contenidos de envase anteriormente autorizados.

Venta Público: Envase autorizado en el registro Sanitario,teniendo, que contiene 1 a 50 grageas, más folleto de información al paciente y sello de seguridad.

Muestra Médica: Envase autorizado en el registro Sanitario,teniendo, que contiene 1 a 50 grageas, más folleto de información al paciente y sello de seguridad.

Envase Clínico: Envase autorizado en el registro Sanitario,teniendo, que contiene 1 a 100 grageas, más folleto de información al paciente y sello de seguridad.

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: **B4C0D8658B8EB2D40325866400477E40**



2.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

3.- Los envases que se dispongan en presentación para muestra médica, se deberá inscribir la mención: "MUESTRA MEDICA PROHIBIDA SU VENTA", tanto en el envase primario como secundario, en forma clara, indeleble y visible, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el D.S. N°3/2010.

4.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. ALEXIS ACEITUNO ÁLVAREZ PhD
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador: Código de Verificación: **B4C0D8658B8EB2D40325866400477E40**



Nº Ref.:N1275936/19
VEY

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 26189/19
Santiago, 15 de noviembre de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº N1275936, de fecha de 13 de noviembre de 2019, mediante la cual solicita la renovación del registro sanitario del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA); el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019111385292862, emitido por Tesorería General de la República; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, mediante la presentación de fecha 13 de noviembre de 2019, de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., se solicitó la renovación del registro sanitario del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA), concedido por este Instituto de Salud Pública mediante la resolución exenta Nº 10855, de fecha 13 de diciembre de 2004.

SEGUNDO: Que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019111385292862, emitido por Tesorería General de la República con fecha 13 de noviembre de 2019;

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario, el artículo 12º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1. **RENUÉVASE** a nombre de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., el registro sanitario del producto farmacéutico que a continuación se indica:

Nombre del Producto	Nº Registro Anterior	Nº Registro Renovado	Fecha de Renovación
ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)	F-14350/14	F-14350/19	13-12-2019

2. La presente resolución sólo consigna la modificación del Nº de Registro Sanitario, manteniendo vigente las menciones aprobadas en el registro anterior, de modo que toda otra modificación debe ser expresamente autorizada.

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: CCE9BD2F2737E199032584B30061922C



3. La renovación del presente registro sanitario vence el 13 de diciembre de 2024, de acuerdo a la fecha de inscripción del registro, para lo cual el titular del registro sanitario deberá solicitar su renovación entre los 90 días previo al vencimiento del registro, señalado en la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdodel.ispch.cl con el siguiente identificador: Código de Verificación: CCE9BD2F2737E199032584B30061922C

GZR/FKV/shl
Nº Ref.:ML993475/18

MODIFICA A INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE CHILE LTDA., RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, REGISTRO SANITARIO Nº F-14350/14

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 16805/18
Santiago, 16 de agosto de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., por la que solicita **ampliación de procedencia** para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/14;

CONSIDERANDO: Que la prestación solicitada es avalada con el Certificado de GMP, Certificado de Producto Farmacéutico y el convenio entre las partes, vigentes y debidamente legalizados; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

- 1.- **AUTORIZÁSE** la ampliación de procedencia desde Suppla S.A., ubicada en Calle 47 Nº6-7, Cali, Colombia, para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/14, concedido a Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., manteniendo la procedencia y todas las demás condiciones autorizadas en el registro sanitario.
- 2.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y sólo podrán modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución.
- 3.- Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., como titular se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su venta o distribución en el laboratorio de control de calidad autorizado en el registro sanitario.
- 4.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE


Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION
INTERESADO
UCD





Nº Ref.:MT947818/17

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 3138/18

Santiago, 12 de febrero de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT947818, de fecha de 29 de noviembre de 2017, mediante la cual solicita la actualización del rotulado gráfico del Registro Sanitario Nº F-14350/14 del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg; el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017112921025609, emitido por Tesorería General de la República; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 29 de noviembre de 2017, de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., se solicitó actualización del rotulado gráfico del registro sanitario Nº F-14350/14 del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017112921025609, emitido por Tesorería General de la República con fecha 29 de noviembre de 2017; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario Nº F-14350/14, concedido a Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda.; la incorporación en el rotulado gráfico de la información descrita a continuación: "envase primario: co invima 2016m-008010-r3. f-14.350/14.mpps. envase secundario: lactosa monohidrato, hidrógenofosfato de calcio dihidrato. recubrimiento:.talco.dióxido de titanio (a-z), glicol de polietileno 35000, dióxido de silicio coloidal (aerosil 200), povidona (kollidon 25), carboximetilcelulosa sódica (tylopur c 30), polisorbato 20 (tween 20), ccera (hoechst e pharma). 11-15. contraindicaciones y advertencias: ver inserto adjunto."

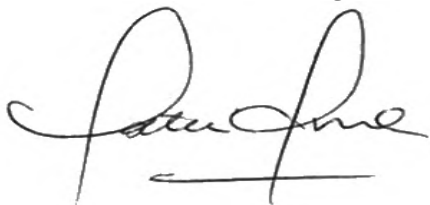
La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: **88FF3A51AAAD64AF042581E7007F1143**

2.- Las modificaciones autorizadas deben ser aplicadas en todas las presentaciones autorizadas que corresponda, sin perjuicio de cumplir lo dispuesto en los artículos 74°, 75° y 82° del reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

4.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA (S)

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador: Código de Verificación: 88FF3A51AAAD64AF042581E7007F1143

Agencia Nacional de Medicamentos
Subdepartamento de Registro y Autorizaciones Sanitarias

Ref.:12539/17

FBG

RESUELVE SOLICITUD DE CERTIFICACIÓN DE PRODUCTO DE
REFERENCIA (COMPARADOR) DEDUCIDA POR PARTE DE
INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE CHILE LTDA.

RESOLUCION EXENTA Nº **5656 01.12.2017** /

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación realizada por INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE CHILE LTDA., mediante código arancelario: 4150045 de fecha 09 de noviembre de 2017 por la que solicita la emisión de certificado de producto de referencia (comparador), referencia 12539/17, para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA), registro sanitario Nº F-14350; El acta de reunión con asesoría Jurídica Nº 9 de fecha 01-06-2017.

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, el artículo 221 del Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud señala que *"El Ministerio de Salud, mediante decreto, aprobará la norma técnica que determine los productos que requieren demostrar su equivalencia terapéutica, estableciendo las listas de los principios activos y de los **productos farmacéuticos que servirán de referencia** de los mismos (...)"*.

SEGUNDO: Que, el producto de titularidad de INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE CHILE LTDA., cuyo Registro Sanitario es el Nº F-14350 no forma parte de ninguna nómina de medicamentos de referencia decretada por el Ministerio de Salud.

TERCERO: Que, de otro lado, el producto en comento tampoco ha sido utilizado por otro titular como comparador para la demostración de equivalencia terapéutica de algún otro producto.

CUARTO: Que, en consecuencia, este Instituto no se encuentra habilitado para certificar que el medicamento de marras es un producto de referencia, y

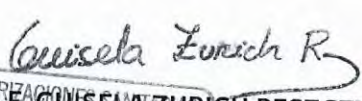
TENIENDO PRESENTE: Las disposiciones establecidas en la Norma de Equivalencia Terapéutica oficializada mediante decreto exento Ministerio de Salud Nº 27/12, que dice relación con los criterios para establecer equivalencia terapéutica en productos farmacéuticos en Chile; El decreto exento Nº 500 del Ministerio de Salud, que aprueba Norma Técnica Nº 0136, nominada "Norma que Determina los principios activos contenidos en productos farmacéuticos que deben demostrar su equivalencia terapéutica y lista de productos farmacéuticos que sirven de referencia de los mismos"; Las disposiciones del artículo 94 del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto

supremo N° 3 de 2010 del Ministerio de Salud y de los artículos 59 letra b) y 61 letra b), del DFL N° 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 292 de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

RECHÁZASE la solicitud de emisión de certificado de producto de referencia (comparador) para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA), registro sanitario N° F-14350, perteneciente al titular INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE CHILE LTDA.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE


JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- INTERESADO
- SGD


TRANSCRITO FIELMENTE
MINISTRO DE FE

Nº Ref.:MT672087/15

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 11518/15

Santiago, 8 de julio de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT672087, de fecha de 12 de junio de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al paciente para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA), Registro Sanitario Nº F-14350/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 12 de junio de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al paciente para el registro sanitario Nº F-14350/14 del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015061221120904, emitido por Tesorería General de la República con fecha 12 de junio de 2015; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZASE el texto de folleto de información al paciente para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)**, registro sanitario Nº F-14350/14, concedido a Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Por favor, lea con atención!

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico.

Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique este medicamento corresponda al indicado por su médico.



ENDOXAN

Composición: CONFORME A LA ÚLTIMA FÓRMULA APROBADA EN EL REGISTRO

ENDOXAN 50 mg Grageas

Cada gragea de ENDOXAN contiene:

53,5 mg de ciclofosfamida 1 H₂O equivalentes a 50 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Lista de excipientes

Dióxido de silicio coloidal, povidona, Cera, Almidón de maíz, Lactosa, Gelatina, Glicerol, talco, estearato de Magnesio, sacarosa, dióxido de titanio, carbonato de calcio, carboximetil celulosa, polisorbato, polietilenglicol, Hidrogenofosfato de Calcio.

Forma farmacéutica

ENDOXAN 50 mg Grageas

Grageas para vía oral

Indicaciones terapéuticas

ENDOXAN se utiliza aisladamente o en combinación con otros citostáticos en el marco de un programa de poliquimioterapia:

Leucemias: Leucemias agudas y crónicas, linfáticas y mieloides

Linfomas malignos: Enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, plasmocitoma

Tumores sólidos malignos metastatizantes o no metastatizantes: carcinoma de ovario, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma microcítico bronquial, neuroblastoma, sarcoma de Ewing,

En las "enfermedades autoinmunes" progresivas

Puesto que ENDOXAN tiene efectos inmunosupresores, se puede esperar que los pacientes exhiban una respuesta disminuida a cualquier vacuna; la inyección de vacunas de virus vivos puede acompañarse de una infección inducida por la vacuna.

Contraindicaciones

ENDOXAN no debe administrarse a pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a la ciclofosfamida,
- afectación grave de la función de la médula ósea (en especial en pacientes con tratamientos previos con citostáticos y/o radioterapia),
- inflamación de la vejiga (cistitis)
- impedimentos en el flujo urinario
- infecciones activas
- durante el embarazo y la lactancia véase nota separada

Embarazo y lactancia

La ciclofosfamida puede producir daños genéticos en las mujeres y en los hombres.

En caso de existir una indicación vital para el tratamiento de una paciente, en el primer trimestre del embarazo es imprescindible llevar a cabo un asesoramiento médico para la posibilidad de una interrupción del embarazo.

Después del primer trimestre del embarazo, si no se puede aplazar la urgencia del tratamiento y existe el deseo de tener el hijo, se deberá realizar la quimioterapia habiendo explicado previamente que no se puede excluir la existencia de un riesgo aunque reducido de efecto teratogénico.

Las mujeres no deberían quedar embarazadas durante el tratamiento con ENDOXAN.

Si a pesar de todo se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe recomendar el correspondiente asesoramiento genético.

Dado que la ciclofosfamida pasa a la leche materna, no se debe llevar a cabo la lactancia durante el tratamiento.

A los hombres que se deben tratar con ENDOXAN se les recomienda un asesoramiento sobre la conveniencia de realizar una conservación de esperma antes del inicio de la terapia.

La duración de las medidas contraceptivas después de finalizada la quimioterapia, en mujeres o en hombres, se debe regir según el pronóstico de la enfermedad básica y según el deseo de los padres por tener hijos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento se deben excluir o solucionar los impedimentos del flujo urinario en las vías urinarias eferentes, las cistitis, así como las infecciones y los trastornos electrolíticos.

ENDOXAN, como todos los citostáticos en general, se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados y ancianos, así como en los pacientes sometidos previamente a radioterapia.

También requiere especial precaución su uso en pacientes con sistema inmunitario debilitado, diabetes mellitus y enfermedades hepáticas o renales crónicas.

Si durante el tratamiento con ENDOXAN aparece una cistitis con micro- o macro-hematuria, se debe interrumpir la terapia hasta que se normalice la situación.

Durante el tratamiento se deben realizar controles leucocitarios con regularidad, durante el tratamiento inicial a intervalos de 5 – 7 días, si los valores son inferiores a 3000 por mm³ a intervalos de 2 días y, en caso necesario, diariamente. Durante el tratamiento continuado bastan por lo general los controles a intervalos de unos 14 días. Si existen indicios de daños en la médula ósea, es aconsejable realizar también un control del cuadro hemático eritrocitario y de los trombocitos (véase 4.2). También se debe controlar periódicamente en el sedimento urinario la presencia de eritrocitos.

Se debe tener precaución en el tratamiento pacientes con porfiria aguda, debido al efecto porfirogénico de la ciclofosfamida

Nota para tabletas de endoxan:

Pacientes con una intolerancia rara a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa, deficiencia de sucrosa-isomaltasa, intolerancia a la galactosa o deficiencia de lactosa no deben tomar endoxan.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En los pacientes tratados con ciclofosfamida, el médico deberá decidir en cada caso particular si desaconseja que participen de manera activa en la conducción de vehículos o que manejen máquinas, debido a los posibles efectos secundarios como náuseas y vómitos, y la posible debilidad circulatoria que pueden provocar.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración o administración secuencial de otras sustancias o tratamientos que pueda aumentar la frecuencia o severidad de los efectos tóxicos (por interacción farmacocinética o farmacodinámica) requiere un análisis individualizado del paciente de los beneficios esperados y los riesgos. Los pacientes que reciben tales combinaciones deben ser monitoreados constantemente buscando síntomas de toxicidad para así poder intervenir a tiempo. Los pacientes que son tratados con ciclofosfamida y agentes que reducen su activación deben ser monitoreados en caso de una posible reducción de efectividad terapéutica y ajuste de dosificación.

La acción hipoglucemiante de los compuestos de sulfonilurea puede resultar intensificada, así como la acción mielosupresora en la administración simultánea con alopurinol o hidroclorotiazida.

En el tratamiento previo o simultáneo con fenobarbital, fenitoína, benzodiazepinas o hidrato de cloral, existe la posibilidad de inducción de enzimas hepáticas microsomales.

Si se realiza la vacunación antigripal durante la administración de inmunodepresores, se reduce la respuesta a la vacuna.

Si se administran simultáneamente relajantes musculares despolarizantes (p. ej. halogenuros de succinilcolina) se puede producir una apnea de larga duración debida a una reducción de la concentración de la pseudocolinaesterasa.

La administración simultánea de cloranfenicol tiene como efecto una prolongación del semiperíodo de la ciclofosfamida y un retardo de su metabolización.

Las antraciclinas y la pentostatina pueden incrementar la potencial cardiotoxicidad de la ciclofosfamida. También se acepta una intensificación de la acción cardiotóxica cuando ha habido un tratamiento previo con irradiación de la región cardíaca.

La administración simultánea de indometacina se debe realizar de forma muy cuidadosa, ya que se ha observado un caso de intoxicación hídrica aguda.

En general, debe prescindirse de las bebidas alcohólicas durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Debido a que el pomelo contiene una sustancia que interfiere en la activación de la ciclofosfamida y consecuentemente en su eficacia, les pacientes deberán abstenerse de comer pomelos y de beber el zumo de dicha fruta.

Una reducción de la activación de la ciclofosfamida puede reducir la efectividad del tratamiento de la ciclofosfamida. Las sustancias que reducen la activación de la ciclofosfamida y por lo tanto reducen la efectividad del tratamiento de la ciclofosfamida incluyen: Aprepitant, bupropion, cloranfenicol, ciprofloxacino, fluconazol, itraconazol, sulfonamida, prasugrel.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

En asociación con los siguientes agentes, pueden aparecer concentraciones elevadas de metabolitos citotóxicos que pueden llevar en un aumento de la frecuencia o severidad de los efectos adversos: Alopurinol, hidrato de cloral, cimetidina, disulfiram, gliceraldehído, inductores de enzimas microsomales hepáticas (rifampicina, fenobarbital) o inhibidores de proteasas.

El uso combinado de ciclofosfamida y otros agentes con toxicidades similares puede incrementar los efectos tóxicos. Puede aumentar la hematotoxicidad y/o inmunosupresión si la ciclofosfamida se usa con inhibidores de la ACE, Natalizumab, Paclitaxel, diuréticos de tiazida y zidovudina.

Puede aumentar la cardiotoxicidad si la ciclofosfamida se usa con antraciclinas, citarabina, pentostatina, trastuzumab o terapia de radiación en la región cardíaca.

Puede aumentar la toxicidad pulmonar si la ciclofosfamida se usa con amiodarona, factores estimulantes de granulocitos y granulocitos macrófagos. Puede aumentar la nefrotoxicidad si la ciclofosfamida se usa con anfotericina B o indometacina.

Hay reportes de una interacción farmacocinética entre el ondansetrón y la ciclofosfamida en altas dosis, produciendo una disminución en el AUC de la ciclofosfamida.

El uso concomitante de tamoxifeno durante la quimioterapia puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Interacciones de la ciclofosfamida sobre otros medicamentos:

El metabolismo de la ciclofosfamida puede reducir la activación del bupropion, lo que puede causar una disminución de la eficacia de este.

Se ha reportado aumento (mayor riesgo de sangrado) y disminución (disminución de la anticoagulación) en el efecto de la warfarina cuando se usa concomitantemente con la ciclofosfamida.

Se ha observado niveles séricos más bajos de la ciclosporina cuando reciben una combinación de ciclofosfamida y ciclosporina que cuando recibe ciclofosfamida sola. Esta interacción puede causar una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (graft-versus host disease).

Se ha reportado que los tratamientos citotóxicos pueden afectar la absorción intestinal de la digoxina, beta-acetilidigoxina y el verapamil administrados oralmente, lo que puede afectar la actividad terapéutica de estos medicamentos.

Posología y forma de administración

La administración debe ser realizada exclusivamente por médicos o personal sanitario especializado y con experiencia oncológica. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

La dosificación debe ser siempre individualizada.

Salvo otra prescripción, se recomiendan las siguientes dosificaciones:

ENDOXAN 50 mg Grageas

Para el tratamiento continuado se ingieren diariamente 1 – 4 grageas (50 – 200 mg), o incluso más según las indicaciones del facultativo.

Estas recomendaciones de dosificación son válidas principalmente para una terapia única con ciclofosfamida. En caso de combinación con otras sustancias quimioterapéuticas de toxicidad similar, puede resultar necesaria una reducción de las dosis o una prolongación de los intervalos exentos de tratamiento.

Directrices para la reducción de las dosis en caso de mielosupresión

Leucocitos/ml	Trombocitos/ μ l	Dosificación
>4000	>100 000	100 % de la dosis prevista
4000 – 2500	100 000 – 50 000	50 % de la dosis prevista
<2500	<50 000	aplazamiento hasta la normalización o la decisión individual

Recomendaciones para la regulación de las dosis en insuficiencia hepática o renal

La insuficiencia hepática o renal grave condicionan una reducción de las dosis. Si el valor sérico de bilirrubina es de 3,1 hasta 5 mg/100 ml, es recomendable una reducción de la dosis del 25 %. Con una tasa de filtración glomerular inferior a 10 ml/minuto es recomendable una reducción del 50 % de la dosis. La Ciclofosfamida es dializable.

ENDOXAN, 50 mg Grageas

Se recomienda administrar ENDOXAN por la mañana, y tomar suficientes cantidades de líquido antes, durante o inmediatamente después de su administración. Es importante asegurar el vaciado vesical de forma periódica.

La duración del tratamiento o de los intervalos entre las tandas dependerá de la indicación, del esquema de quimioterapia combinada utilizado, de los parámetros analíticos, del estado del paciente y de la recuperación del hemograma.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

La manipulación y preparación de citostáticos deberá siempre realizarse de acuerdo con las debidas precauciones de seguridad usadas en el manejo de agentes citotóxicos.

Sobredosis

Dado que no existe ningún antidoto específico para la ciclofosfamida, ésta se utilizará siempre con sumo cuidado. La ciclofosfamida es dializable. Por lo tanto está indicada una hemodiálisis rápida en el tratamiento de las sobredosificaciones o de las intoxicaciones accidentales o con fines de suicidio. A partir de la concentración de ciclofosfamida sin metabolizar presente en el dializado se calcula un aclaramiento de diálisis de 78 ml/min (el aclaramiento renal normal es aprox. de 5 – 11 ml/min). Un segundo grupo de trabajo encontró un valor de 194 ml/min. Al cabo de seis horas de diálisis se encontró en el dializado el 72 % de la dosis de ciclofosfamida aplicada. En caso de sobredosis se debe contar, entre otros, con una mielosupresión, especialmente una leucocitopenia. La gravedad y duración de la mielosupresión dependerá del grado de la sobredosis. Son necesarios frecuentes controles hemáticos y vigilancia del paciente. En caso de neutropenia se debe realizar una profilaxis infecciosa y en caso de infección una antibiosis adecuada. En caso de trombocitopenia se debe asegurar una sustitución de trombocitos adecuada a las necesidades. Para evitar las manifestaciones urotóxicas es imprescindible realizar una prevención de la cistitis con UROMITEXAN (Mesna).

Precaución

En caso de extravasación paravenosa accidental de una solución de ciclofosfamida reconstituida según las instrucciones, no suele existir peligro de que se produzca una lesión tisular causada por el citostático, ya que este peligro aparece principalmente después de la activación biológica de la ciclofosfamida en el hígado.

No obstante si se produce una paravasación se debe interrumpir inmediatamente la infusión, aspirar el líquido paravasado sin cambiar la posición de la aguja, enjuagar seguidamente con solución salina y mantener en reposo la extremidad.

En caso de que usted experimente un efecto indeseable que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníquese a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la autoridad sanitaria.

Reacciones adversas

En el tratamiento con ENDOXAN se pueden presentar, en relación dosis-dependiente, los siguientes efectos secundarios, reversibles en la mayoría de los casos:

Sangre y médula ósea

Dependiendo de las dosis aplicadas, puede producirse mielosupresión con diversos grados de severidad, la cual se expresa como leucocitopenia, trombocitopenia y anemia. A menudo cabe esperar una leucopenia y con ella, el peligro de infecciones secundarias (que en ocasiones pueden poner en peligro la vida del paciente), las cuales evolucionan con fiebre, como asimismo una trombocitopenia que aumenta el riesgo de hemorragia. Por regla general, las cifras más bajas de leucocitos y trombocitos se observan durante la 1ª y la 2ª semanas después del inicio del tratamiento y los valores se recuperan dentro de las 3 a 4 semanas después de aquél. Generalmente la anemia se desarrolla después de algunos ciclos de tratamiento. En los pacientes tratados previamente con quimioterapia o con radioterapia, como también en aquellos cuya función renal se encuentra reducida, debe preverse una mielosupresión más intensa.

En el tratamiento combinado con otros medicamentos mielosupresores se tendrá que realizar en caso necesario un ajuste de la dosis. Remítase a las tablas de referencia para la adaptación de la dosis de los citostáticos en relación a los valores del cuadro hemático al inicio del ciclo y la dosificación de los citostáticos adaptada al punto más bajo.

Infecciones

La inmunosupresión puede llevar a infecciones severas que incluso ponen en riesgo la vida del paciente. También se ha reportado sepsis y shock séptico. Las infecciones reportadas con ciclofosfamida incluyen neumonía junto con otras infecciones bacterianas, virales, por protozoarios o parasitarias.

Tracto gastrointestinal

Las molestias gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos son efectos laterales dependientes de la dosis. Las formas moderadas a severas ocurren aproximadamente en 50 % de los pacientes. Más raramente se produce anorexia, diarrea, estreñimiento y condiciones inflamatorias de la mucosa (mucositis), tales como estomatitis y ulceraciones. Se han constatado casos aislados de colitis hemorrágica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Riñón y tracto urogenital

La ciclofosfamida y sus metabolitos, al ser eliminados por la orina producen alteraciones en el tracto urogenital eferente y especialmente en la vejiga. Es frecuente la aparición de cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria debidas a la administración de ENDOXAN, las cuales requiere una interrupción del tratamiento. La cistitis es primero abacteriana pero se puede producir una invasión secundaria de gérmenes. Se han constatado casos aislados de cistitis hemorrágica con resultado de muerte. También se han observado esporádicamente edema de la pared vesical, hemorragias suburoteliales, inflamaciones intersticiales con fibrosis, así como posible rigidez de la pared vesical.

Ocasionalmente aparecen lesiones renales (en especial cuando existe previamente disfunción renal) tras dosis elevadas.

Precaución:

La administración de UROMITEXAN o una hidratación intensa pueden disminuir considerablemente la frecuencia y el grado de intensidad de los efectos urotóxicos mencionados.

Sistema genital y reproductor

Debido al mecanismo de acción alquilante, la ciclofosfamida debe contarse de partida con la posibilidad de que cause trastornos, en parte irreversibles, de la espermatogénesis, que se manifiestan como una azoospermia u oligospermia de larga duración. Más raro es la alteración de la ovulación, la cual en ocasiones puede asumir una evolución irreversible, con amenorrea, y con una disminución del nivel sérico de hormonas sexuales femeninas.

Hígado

Se ha observado raramente trastornos de la función hepática que se exteriorizan como un aumento de los valores de los análisis de laboratorio correspondientes (SGOT, SGPT, gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

El síndrome Venoso Oclusivo aparece en alrededor del 15 – 50 % de pacientes tratadas con altas dosis de Ciclofosfamida junto con Busulfan o tras irradiación corporal total en preparación al trasplante de médula ósea. Por contra, el síndrome Venoso Oclusivo aparece raramente en pacientes con anemia aplásica que reciben altas dosis de Ciclofosfamida sola. Este síndrome aparece entre la 1 y 3 semana tras el tratamiento y se manifiesta con aumento súbito del peso, hepatomegalia, ascitis e hiperbilirrubinemia. También puede aparecer encefalopatía hepática.

Se conocen determinados factores de riesgo para desarrollar el síndrome Venoso Oclusivo como disfunciones hepáticas previas, o tratamientos hepatotóxicos previos con altas dosis y especialmente cuando incluyen Busulfán.

Sistema cardiovascular y respiratorio

En casos aislados, puede desarrollarse neumonitis, neumonía intersticial hasta fibrosis pulmonar intersticial crónica.

Existen publicaciones que refieren de la aparición de una miocardiopatía secundaria inducida por los citostáticos, la cual puede darse a conocer en forma de arritmias, alteraciones electrocardiográficas y FEVI (infarto de miocardio), especialmente después de la administración de dosis altas de ciclofosfamida (120 a 140 mg/kg de peso corporal).

Existen además indicaciones de un efecto cardiotóxico intensificado de la ciclofosfamida en casos de irradiación previa de la región cardíaca y cuando se administra adicionalmente antraciclinas y pentostatina a los pacientes. En este contexto es necesario enfatizar la importancia de efectuar controles regulares de los electrolitos plasmáticos y advertir sobre el cuidado que ha de tenerse en los pacientes que padecen enfermedades cardíacas previas.

Segundos tumores

Como ocurre generalmente en el tratamiento con citostáticos, en la administración de ciclofosfamida también existe el peligro de que aparezcan segundos tumores o sus fases previas como secuela tardía del tratamiento. Existe un riesgo incrementado p. ej. de desarrollar carcinomas en las vías urinarias así como de alteraciones mielodisplásicas hasta llegar a la leucemia aguda. En caso de carcinomas de vejiga se puede reducir considerablemente el riesgo mediante la adecuada administración de UROMITEXAN, tal como han podido demostrar los ensayos realizados en animales.

Otros efectos secundarios

La frecuente pérdida del cabello es por lo general reversible. Se han constatado alteraciones de pigmentación en las palmas de las manos, uñas y plantas de los pies.

Además se han observado los siguientes efectos secundarios:

- SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH, síndrome de Schwartz-Bartter) con hiponatremia y retención hídrica
- Inflamaciones de piel y mucosas
- Reacciones de hipersensibilidad acompañadas de fiebre, que en casos aislados pueden llegar hasta el shock
- Estados pasajeros de visión borrosa y episodios de vértigo.
- En casos aislados pancreatitis aguda
- En muy raros casos (<0.01 %) se han observado reacciones cutáneas severas como por ejemplo el Syndrome Stevens Johnson o necrosis epidérmica tóxica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

•La ciclofosfamida puede afectar la cicatrización.

Precauciones:

Ciertas complicaciones, como tromboembolismo, DIC (coagulación intravascular diseminada) s síndrome urémico hemolítico (HUS), pueden ser inducidas por la enfermedad subyacente, pero pueden producirse con mayor frecuencia bajo quimioterapia que incluya ENDOXAN.

Se deben administrar antieméticos de forma profiláctica, así como realizar un escrupuloso cuidado de la boca.

Durante el tratamiento se deben realizar periódicamente hemogramas. En el tratamiento inicial cada 5 – 7 días, con valores inferiores a 3000 por mm³ a intervalos de 2 días, y en caso necesario, diariamente. En el tratamiento continuado bastan por lo general controles cada 14 días aproximadamente. También se debe controlar periódicamente la presencia de eritrocitos en el sedimento urinario.

Se ha reportado una posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Incompatibilidades

La estabilidad de la ciclofosfamida puede resultar limitada en las soluciones que contengan alcohol bencílico.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

La ciclofosfamida es un citostático del grupo de las oxazafosforinas. Químicamente está emparentada con la mostaza nitrogenada. La ciclofosfamida es inactiva in vitro, y es activada in vivo principalmente en el hígado por enzimas microsomales convirtiéndose en 4-hidroxíciclofosfamida, la cual se encuentra en equilibrio con su aldofosfamida tautómera.

La acción citostática de la ciclofosfamida se basa en una interacción de sus metabolitos alquilantes con el ADN. Como consecuencia de la alquilación se producen roturas y reticulaciones de las hebras de ADN o reticulaciones ADN-proteínas ("cross-links"). En el ciclo celular se hace más lento el paso por la fase G2. La acción citostática no es específica de la fase del ciclo celular, pero sí que es específica del ciclo celular.

No se debe descartar la posibilidad de una resistencia cruzada, sobre todo con citostáticos emparentados estructuralmente como, por ejemplo, la ifosfamida, y otros alquilantes.

Propiedades farmacocinéticas

La ciclofosfamida es absorbida casi por completo en el tracto gastrointestinal. En el hombre, después de la administración intravenosa de una dosis única de ciclofosfamida marcada radioactivamente, la concentración plasmática de la sustancia y sus metabolitos desciende mucho en el transcurso de 24 horas, pero sin embargo se pueden detectar todavía concentraciones plasmáticas al cabo de hasta 72 horas.

La ciclofosfamida es inactiva en condiciones in vitro y es bioactivada en el organismo.

La semivida promedio de la ciclofosfamida en el suero es en los adultos aproximadamente de 7 horas y en los niños de 4 horas. La ciclofosfamida y sus metabolitos se eliminan en su mayor parte por vía renal.

Los niveles en sangre después de la aplicación intravenosa y de la administración oral son bioequivalentes.

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

La solución reconstituida se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores a su preparación (no almacenar a temperatura superior a 8°C).

ENDOXAN no se deben utilizar una vez pasada la fecha indicada en el envase.

Debido a la influencia de la temperatura durante el transporte o el almacenamiento de la sustancia seca del ENDOXAN, se puede producir la fusión de la sustancia activa, la ciclofosfamida.

Los viales con sustancia fundida se diferencian con facilidad visualmente de los viales con la sustancia intacta. La ciclofosfamida fundida aparece en los viales afectados como fase líquida transparente o amarillenta, o en forma de gotitas. Los viales con contenido fundido no se deben utilizar.

¡Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños!

Presentaciones

Grageas 50 mg

Envases clínicos

Estas presentaciones no están disponibles en todos los países.

Titular del fabricante y de la autorización

de comercialización

Baxter Oncology GmbH

D-33790 Halle/Westfalen

Kantstrasse 2

Alemania

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE
ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Endoxan grageas fabricado por
Prasfarma Oncológicos S.L.,
C/Sant Joan 9-13, 08560 Manlleu/Barcelona, España
Para:
Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2, D-33790 Halle/Westfalen
Alemania

Fecha de la (última) revisión del texto
Inserto Enero 2015
ccsi40820100311
Baxter, Endoxan, Uromitexan y Uroprotector son marcas registradas de Baxter International Inc.

Nº Ref.:MT672085/15

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 11517/15

Santiago, 8 de julio de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT672085, de fecha de 12 de junio de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA), Registro Sanitario Nº F-14350/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 12 de junio de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-14350/14 del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015061259823376, emitido por Tesorería General de la República con fecha 12 de junio de 2015; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)**, registro sanitario Nº F-14350/14, concedido a Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

Jefa Subdepto. Registro y Autorizaciones Sanitarias

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ

JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Composición CONFORME A LA ÚLTIMA FÓRMULA APROBADA EN EL REGISTRO**ENDOXAN 50 mg Grageas**

Cada gragea de ENDOXAN contiene:

53,5 mg de ciclofosfamida 1 H₂O equivalentes a 50 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Lista de excipientes

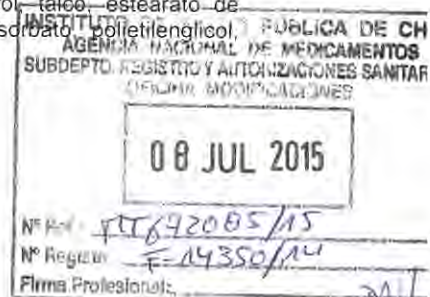
Dióxido de silicio coloidal, povidona, Cera, Almidón de maíz, Lactosa, Gelatina, Glicerol, talco, estearato de

Magnesio, sacarosa, dióxido de titanio, carbonato de calcio, carboximetil celulosa, polidibato, polietilenglicol, PUBLICA DE CH

Hidrogenofosfato de Calcio.

Forma farmacéutica**ENDOXAN 50 mg Grageas**

Grageas para vía oral

**Indicaciones terapéuticas**

ENDOXAN se utiliza aisladamente o en combinación con otros citostáticos en el marco de un programa de poliquimioterapia:

Leucemias: Leucemias agudas y crónicas, linfáticas y mieloides

Linfomas malignos: Enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, plasmocitoma

Tumores sólidos malignos metastatizantes o no metastatizantes: carcinoma de ovario, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma microcítico bronquial, neuroblastoma, sarcoma de Ewing,

En las "enfermedades autoinmunes" progresivas

Como p. ej. artritis reumatoide, artropatía psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis sistémicas (p. ej. con síndrome nefrótico), determinadas formas de glomerulonefritis (p. ej. con síndrome nefrótico), miastenia grave, anemia autoinmuno hemolítica, enfermedades de aglutinación fría,

Tratamiento inmunosupresor en trasplantes de órganos.

Puesto que ENDOXAN tiene efectos inmunosupresores, se puede esperar que los pacientes exhiban una respuesta disminuida a cualquier vacuna; la inyección de vacunas de virus vivos puede acompañarse de una infección inducida por la vacuna.

Contraindicaciones

ENDOXAN no debe administrarse a pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a la ciclofosfamida,
- afectación grave de la función de la médula ósea (en especial en pacientes con tratamientos previos con citostáticos y/o radioterapia),
- inflamación de la vejiga (cistitis)
- impedimentos en el flujo urinario
- infecciones activas
- durante el embarazo y la lactancia véase nota separada

Embarazo y lactancia

La ciclofosfamida puede producir daños genéticos en las mujeres y en los hombres.

En caso de existir una indicación vital para el tratamiento de una paciente, en el primer trimestre del embarazo es imprescindible llevar a cabo un asesoramiento médico para la posibilidad de una interrupción del embarazo.

Después del primer trimestre del embarazo, si no se puede aplazar la urgencia del tratamiento y existe el deseo de tener el hijo, se deberá realizar la quimioterapia habiendo explicado previamente que no se puede excluir la existencia de un riesgo aunque reducido de efecto teratogénico.

Las mujeres no deberían quedar embarazadas durante el tratamiento con ENDOXAN.

Si a pesar de todo se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe recomendar el correspondiente asesoramiento genético.

Dado que la ciclofosfamida pasa a la leche materna, no se debe llevar a cabo la lactancia durante el tratamiento.

A los hombres que se deben tratar con ENDOXAN se les recomienda un asesoramiento sobre la conveniencia de realizar una conservación de esperma antes del inicio de la terapia.

La duración de las medidas contraceptivas después de finalizada la quimioterapia, en mujeres o en hombres, se debe regir según el pronóstico de la enfermedad básica y según el deseo de los padres por tener hijos.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento se deben excluir o solucionar los impedimentos del flujo urinario en las vías urinarias eferentes, las cistitis, así como las infecciones y los trastornos electrolíticos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

ENDOXAN, como todos los citostáticos en general, se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados y ancianos, así como en los pacientes sometidos previamente a radioterapia.

También requiere especial precaución su uso en pacientes con sistema inmunitario debilitado, diabetes mellitus y enfermedades hepáticas o renales crónicas.

Si durante el tratamiento con ENDOXAN aparece una cistitis con micro- o macro-hematuria, se debe interrumpir la terapia hasta que se normalice la situación.

Durante el tratamiento se deben realizar controles leucocitarios con regularidad, durante el tratamiento inicial a intervalos de 5 – 7 días, si los valores son inferiores a 3000 por mm³ a intervalos de 2 días y, en caso necesario, diariamente. Durante el tratamiento continuado bastan por lo general los controles a intervalos de unos 14 días. Si existen indicios de daños en la médula ósea, es aconsejable realizar también un control del cuadro hemático eritrocitario y de los trombocitos (véase 4.2). También se debe controlar periódicamente en el sedimento urinario la presencia de eritrocitos.

Se debe tener precaución en el tratamiento pacientes con porfiria aguda, debido al efecto porfirogénico de la ciclofosfamida

Nota para tabletas de endoxan:

Pacientes con una intolerancia rara a la fructosa, mala absorción de glucosa-galactosa, deficiencia de sucrosa-isomaltasa, intolerancia a la galactosa o deficiencia de lactosa no deben tomar endoxan.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En los pacientes tratados con ciclofosfamida, el médico deberá decidir en cada caso particular si desaconseja que participen de manera activa en la conducción de vehículos o que manejen máquinas, debido a los posibles efectos secundarios como náuseas y vómitos, y la posible debilidad circulatoria que pueden provocar.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración o administración secuencial de otras sustancias o tratamientos que pueda aumentar la frecuencia o severidad de los efectos tóxicos (por interacción farmacocinética o farmacodinámica) requiere un análisis individualizado del paciente de los beneficios esperados y los riesgos. Los pacientes que reciben tales combinaciones deben ser monitoreados constantemente buscando síntomas de toxicidad para así poder intervenir a tiempo. Los pacientes que son tratados con ciclofosfamida y agentes que reducen su activación deben ser monitoreados en caso de una posible reducción de efectividad terapéutica y ajuste de dosificación.

La acción hipoglucemiante de los compuestos de sulfonilurea puede resultar intensificada, así como la acción mielosupresora en la administración simultánea con alopurinol o hidroclorotiazida.

En el tratamiento previo o simultáneo con fenobarbital, fenitoína, benzodiazepinas o hidrato de cloral, existe la posibilidad de inducción de enzimas hepáticas microsomales.

Si se realiza la vacunación antigripal durante la administración de inmunodepresores, se reduce la respuesta a la vacuna.

Si se administran simultáneamente relajantes musculares despolarizantes (p. ej. halogenuros de succinilcolina) se puede producir una apnea de larga duración debida a una reducción de la concentración de la pseudocolina-

esterasa.

La administración simultánea de cloranfenicol tiene como efecto una prolongación del semiperiodo de la ciclofosfamida y un retardo de su metabolización.

Las antraciclinas y la pentostatina pueden incrementar la potencial cardiotoxicidad de la ciclofosfamida. También se acepta una intensificación de la acción cardiotóxica cuando ha habido un tratamiento previo con irradiación de la región cardíaca.

La administración simultánea de indometacina se debe realizar de forma muy cuidadosa, ya que se ha observado un caso de intoxicación hídrica aguda.

En general, debe prescindirse de las bebidas alcohólicas durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Debido a que el pomelo contiene una sustancia que interfiere en la activación de la ciclofosfamida y consecuentemente en su eficacia, les pacientes deberán abstenerse de comer pomelos y de beber el zumo de dicha fruta.

Una reducción de la activación de la ciclofosfamida puede reducir la efectividad del tratamiento de la ciclofosfamida. Las sustancias que reducen la activación de la ciclofosfamida y por lo tanto reducen la efectividad del tratamiento de la ciclofosfamida incluyen: Aprepitant, bupropion, cloranfenicol, ciprofloxacino, fluconazol, itraconazol, sulfonamida, prasugrel.

En asociación con los siguientes agentes, pueden aparecer concentraciones elevadas de metabolitos citotóxicos que pueden llevar en un aumento de la frecuencia o severidad de los efectos adversos: Alopurinol, hidrato de cloral, cimetidina, disulfiram, gliceraldehído, inductores de enzimas microsomales hepáticas (rifampicina, fenobarbital) o inhibidores de proteasas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

El uso combinado de ciclofosfamida y otros agentes con toxicidades similares puede incrementar los efectos tóxicos. Puede aumentar la hematotoxicidad y/o inmunosupresión si la ciclofosfamida se usa con inhibidores de la ACE, Natalizumab, Paclitaxel, diuréticos de tiazida y zidovudina.

Puede aumentar la cardiotoxicidad si la ciclofosfamida se usa con antraciclinas, citarabina, pentostatina, trastuzumab o terapia de radiación en la región cardíaca.

Puede aumentar la toxicidad pulmonar si la ciclofosfamida se usa con amiodarona, factores estimulantes de granulocitos y granulocitos macrófagos. Puede aumentar la nefrotoxicidad si la ciclofosfamida se usa con anfotericina B o indometacina.

Hay reportes de una interacción farmacocinética entre el ondansetrón y la ciclofosfamida en altas dosis, produciendo una disminución en el AUC de la ciclofosfamida.

El uso concomitante de tamoxifeno durante la quimioterapia puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Interacciones de la ciclofosfamida sobre otros medicamentos:

El metabolismo de la ciclofosfamida puede reducir la activación del bupropion, lo que puede causar una disminución de la eficacia de este.

Se ha reportado aumento (mayor riesgo de sangrado) y disminución (disminución de la anticoagulación) en el efecto de la warfarina cuando se usa concomitantemente con la ciclofosfamida.

Se ha observado niveles séricos más bajos de la ciclosporina cuando reciben una combinación de ciclofosfamida y ciclosporina que cuando recibe ciclofosfamida sola. Esta interacción puede causar una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped (graft-versus host disease).

Se ha reportado que los tratamientos citotóxicos pueden afectar la absorción intestinal de la digoxina, beta-acetildigoxina y el verapamil administrados oralmente, lo que puede afectar la actividad terapéutica de estos medicamentos.

Posología y forma de administración

La administración debe ser realizada exclusivamente por médicos o personal sanitario especializado y con experiencia oncológica. Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

La dosificación debe ser siempre individualizada.

Salvo otra prescripción, se recomiendan las siguientes dosificaciones:

ENDOXAN 50 mg Grageas

Para el tratamiento continuado se ingieren diariamente 1 – 4 grageas (50 – 200 mg), o incluso más según las indicaciones del facultativo.

Estas recomendaciones de dosificación son válidas principalmente para una terapia única con ciclofosfamida. En caso de combinación con otras sustancias quimioterapéuticas de toxicidad similar, puede resultar necesaria una reducción de las dosis o una prolongación de los intervalos exentos de tratamiento.

Directrices para la reducción de las dosis en caso de mielosupresión

Leucocitos/ml	Trombocitos/ μ l	Dosificación
>4000	>100 000	100 % de la dosis prevista
4000 – 2500	100 000 – 50 000	50 % de la dosis prevista
<2500	<50 000	aplazamiento hasta la normalización o la decisión individual

Recomendaciones para la regulación de las dosis en insuficiencia hepática o renal

La insuficiencia hepática o renal grave condicionan una reducción de las dosis. Si el valor sérico de bilirrubina es de 3,1 hasta 5 mg/100 ml, es recomendable una reducción de la dosis del 25 %. Con una tasa de filtración glomerular inferior a 10 ml/minuto es recomendable una reducción del 50 % de la dosis. La Ciclofosfamida es dializable.

ENDOXAN 50 mg

La duración del tratamiento o de los intervalos entre las tandas, dependerá de las indicaciones, del plan de quimioterapia combinada utilizado, del estado del paciente y de la recuperación del hemograma.

Se debe prestar atención para realizar una hidratación adecuada así como a la administración del UROPROTECTOR UROMITEXAN.

Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

La manipulación y preparación de citostáticos deberá siempre realizarse de acuerdo con las debidas precauciones de seguridad usadas en el manejo de agentes citotóxicos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Sobredosis

Dado que no existe ningún antídoto específico para la ciclofosfamida, ésta se utilizará siempre con sumo cuidado. La ciclofosfamida es dializable. Por lo tanto está indicada una hemodiálisis rápida en el tratamiento de las sobredosificaciones o de las intoxicaciones accidentales o con fines de suicidio. A partir de la concentración de ciclofosfamida sin metabolizar presente en el dializado se calcula un aclaramiento de diálisis de 78 ml/min (el aclaramiento renal normal es aprox. de 5 – 11 ml/min). Un segundo grupo de trabajo encontró un valor de 194 ml/min. Al cabo de seis horas de diálisis se encontró en el dializado el 72 % de la dosis de ciclofosfamida aplicada. En caso de sobredosis se debe contar, entre otros, con una mielosupresión, especialmente una leucocitopenia. La gravedad y duración de la mielosupresión dependerá del grado de la sobredosis. Son necesarios frecuentes controles hemáticos y vigilancia del paciente. En caso de neutropenia se debe realizar una profilaxis infecciosa y en caso de infección una antibiosis adecuada. En caso de trombocitopenia se debe asegurar una sustitución de trombocitos adecuada a las necesidades. Para evitar las manifestaciones urotóxicas es imprescindible realizar una prevención de la cistitis con UROMITEXAN (Mesna).

Precaución

En caso de extravasación paravenosa accidental de una solución de ciclofosfamida reconstituida según las instrucciones, no suele existir peligro de que se produzca una lesión tisular causada por el citostático, ya que este peligro aparece principalmente después de la activación biológica de la ciclofosfamida en el hígado.

No obstante si se produce una paravasación se debe interrumpir inmediatamente la infusión, aspirar el líquido paravasado sin cambiar la posición de la aguja, enjuagar seguidamente con solución salina y mantener en reposo la extremidad.

Reacciones adversas

En el tratamiento con ENDOXAN se pueden presentar, en relación dosis-dependiente, los siguientes efectos secundarios, reversibles en la mayoría de los casos:

Sangre y médula ósea

Dependiendo de las dosis aplicadas, puede producirse mielosupresión con diversos grados de severidad, la cual se expresa como leucocitopenia, trombocitopenia y anemia. A menudo cabe esperar una leucopenia y con ella, el peligro de infecciones secundarias (que en ocasiones pueden poner en peligro la vida del paciente), las cuales evolucionan con fiebre, como asimismo una trombocitopenia que aumenta el riesgo de hemorragia. Por regla general, las cifras más bajas de leucocitos y trombocitos se observan durante la 1ª y la 2ª semanas después del inicio del tratamiento y los valores se recuperan dentro de las 3 a 4 semanas después de aquél. Generalmente la anemia se desarrolla después de algunos ciclos de tratamiento. En los pacientes tratados previamente con quimioterapia o con radioterapia, como también en aquellos cuya función renal se encuentra reducida, debe preverse una mielosupresión más intensa.

En el tratamiento combinado con otros medicamentos mielosupresores se tendrá que realizar en caso necesario un ajuste de la dosis. Remítase a las tablas de referencia para la adaptación de la dosis de los citostáticos en relación a los valores del cuadro hemático al inicio del ciclo y la dosificación de los citostáticos adaptada al punto más bajo.

Infecciones

La inmunosupresión puede llevar a infecciones severas que incluso ponen en riesgo la vida del paciente. También se ha reportado sepsis y shock séptico. Las infecciones reportadas con ciclofosfamida incluyen neumonía junto con otras infecciones bacterianas, virales, por protozoarios o parasitarias.

Tracto gastrointestinal

Las molestias gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos son efectos laterales dependientes de la dosis. Las formas moderadas a severas ocurren aproximadamente en 50 % de los pacientes. Más raramente se produce anorexia, diarrea, estreñimiento y condiciones inflamatorias de la mucosa (mucositis), tales como estomatitis y ulceraciones. Se han constatado casos aislados de colitis hemorrágica.

Riñón y tracto urogenital

La ciclofosfamida y sus metabolitos, al ser eliminados por la orina producen alteraciones en el tracto urogenital eferente y especialmente en la vejiga. Es frecuente la aparición de cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria debidas a la administración de ENDOXAN, las cuales requiere una interrupción del tratamiento. La cistitis es primero abacteriana pero se puede producir una invasión secundaria de gérmenes. Se han constatado casos aislados de cistitis hemorrágica con resultado de muerte. También se han observado esporádicamente edema de la pared vesical, hemorragias suburoteliales, inflamaciones intersticiales con fibrosis, así como posible rigidez de la pared vesical.

Ocasionalmente aparecen lesiones renales (en especial cuando existe previamente disfunción renal) tras dosis elevadas.

Precaución:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

La administración de UROMITEXAN o una hidratación intensa pueden disminuir considerablemente la frecuencia y el grado de intensidad de los efectos urotóxicos mencionados.

Sistema genital y reproductor

Debido al mecanismo de acción alquilante, la ciclofosfamida debe contarse de partida con la posibilidad de que cause trastornos, en parte irreversibles, de la espermatogénesis, que se manifiestan como una azoospermia u oligospermia de larga duración. Más raro es la alteración de la ovulación, la cual en ocasiones puede asumir una evolución irreversible, con amenorrea, y con una disminución del nivel sérico de hormonas sexuales femeninas.

Hígado

Se ha observado raramente trastornos de la función hepática que se exteriorizan como un aumento de los valores de los análisis de laboratorio correspondientes (SGOT, SGPT, gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

El síndrome Venoso Oclusivo aparece en alrededor del 15 – 50 % de pacientes tratadas con altas dosis de Ciclofosfamida junto con Busulfan o tras irradiación corporal total en preparación al trasplante de médula ósea. Por contra, el síndrome Venoso Oclusivo aparece raramente en pacientes con anemia aplásica que reciben altas dosis de Ciclofosfamida sola. Este síndrome aparece entre la 1 y 3 semana tras el tratamiento y se manifiesta con aumento súbito del peso, hepatomegalia, ascitis e hiperbilirrubinemia. También puede aparecer encefalopatía hepática.

Se conocen determinados factores de riesgo para desarrollar el síndrome Venoso Oclusivo como disfunciones hepáticas previas, o tratamientos hepatotóxicos previos con altas dosis y especialmente cuando incluyen Busulfán.

Sistema cardiovascular y respiratorio

En casos aislados, puede desarrollarse neumonitis, neumonía intersticial hasta fibrosis pulmonar intersticial crónica. Existen publicaciones que refieren de la aparición de una miocardiopatía secundaria inducida por los citostáticos, la cual puede darse a conocer en forma de arritmias, alteraciones electrocardiográficas y FEVI (infarto de miocardio), especialmente después de la administración de dosis altas de ciclofosfamida (120 a 140 mg/kg de peso corporal). Existen además indicaciones de un efecto cardiotóxico intensificado de la ciclofosfamida en casos de irradiación previa de la región cardíaca y cuando se administra adicionalmente antraciclinas y pentostatina a los pacientes. En este contexto es necesario enfatizar la importancia de efectuar controles regulares de los electrolitos plasmáticos y advertir sobre el cuidado que ha de tenerse en los pacientes que padecen enfermedades cardíacas previas.

Segundos tumores

Como ocurre generalmente en el tratamiento con citostáticos, en la administración de ciclofosfamida también existe el peligro de que aparezcan segundos tumores o sus fases previas como secuela tardía del tratamiento. Existe un riesgo incrementado p. ej. de desarrollar carcinomas en las vías urinarias así como de alteraciones mielodisplásicas hasta llegar a la leucemia aguda. En caso de carcinomas de vejiga se puede reducir considerablemente el riesgo mediante la adecuada administración de UROMITEXAN, tal como han podido demostrar los ensayos realizados en animales.

Otros efectos secundarios

La frecuente pérdida del cabello es por lo general reversible. Se han constatado alteraciones de pigmentación en las palmas de las manos, uñas y plantas de los pies.

Además se han observado los siguientes efectos secundarios:

- SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH, síndrome de Schwartz-Bartter) con hiponatremia y retención hídrica
- Inflamaciones de piel y mucosas
- Reacciones de hipersensibilidad acompañadas de fiebre, que en casos aislados pueden llegar hasta el shock
- Estados pasajeros de visión borrosa y episodios de vértigo.
- En casos aislados pancreatitis aguda
- En muy raros casos (<0.01 %) se han observado reacciones cutáneas severas' como por ejemplo el Syndrome Stevens Johnson o necrosis epidérmica tóxica.
- La ciclofosfamida puede afectar la cicatrización.

Precauciones:

Ciertas complicaciones, como tromboembolismo, DIC (coagulación intravascular diseminada) s síndrome urémico hemolítico (HUS), pueden ser inducidas por la enfermedad subyacente, pero pueden producirse con mayor frecuencia bajo quimioterapia que incluya ENDOXAN.

Se deben administrar antieméticos de forma profiláctica, así como realizar un escrupuloso cuidado de la boca.

Durante el tratamiento se deben realizar periódicamente hemogramas. En el tratamiento inicial cada 5 – 7 días, con valores inferiores a 3000 por mm³ a intervalos de 2 días, y en caso necesario, diariamente. En el tratamiento continuado bastan por lo general controles cada 14 días aproximadamente. También se debe controlar periódicamente la presencia de eritrocitos en el sedimento urinario.

Se ha reportado una posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)

Incompatibilidades

La estabilidad de la ciclofosfamida puede resultar limitada en las soluciones que contengan alcohol bencílico.

Propiedades farmacológicas**Propiedades farmacodinámicas**

La ciclofosfamida es un citostático del grupo de las oxazafosforinas. Químicamente está emparentada con la mostaza nitrogenada. La ciclofosfamida es inactiva in vitro, y es activada in vivo principalmente en el hígado por enzimas microsomales convirtiéndose en 4-hidroxíciclofosfamida, la cual se encuentra en equilibrio con su aldofosfamida tautómera.

La acción citostática de la ciclofosfamida se basa en una interacción de sus metabolitos alquilantes con el ADN. Como consecuencia de la alquilación se producen roturas y reticulaciones de las hebras de ADN o reticulaciones ADN-proteínas ("cross-links"). En el ciclo celular se hace más lento el paso por la fase G2. La acción citostática no es específica de la fase del ciclo celular, pero sí que es específica del ciclo celular.

No se debe descartar la posibilidad de una resistencia cruzada, sobre todo con citostáticos emparentados estructuralmente como, por ejemplo, la ifosfamida, y otros alquilantes.

Propiedades farmacocinéticas

La ciclofosfamida es absorbida casi por completo en el tracto gastrointestinal. En el hombre, después de la administración intravenosa de una dosis única de ciclofosfamida marcada radioactivamente, la concentración plasmática de la sustancia y sus metabolitos desciende mucho en el transcurso de 24 horas, pero sin embargo se pueden detectar todavía concentraciones plasmáticas al cabo de hasta 72 horas.

La ciclofosfamida es inactiva en condiciones in vitro y es bioactivada en el organismo.

La semivida promedio de la ciclofosfamida en el suero es en los adultos aproximadamente de 7 horas y en los niños de 4 horas. La ciclofosfamida y sus metabolitos se eliminan en su mayor parte por vía renal.

Los niveles en sangre después de la aplicación intravenosa y de la administración oral son bioequivalentes.

Precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

La solución reconstituida se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores a su preparación (no almacenar a temperatura superior a 8°C).

ENDOXAN no se deben utilizar una vez pasada la fecha indicada en el envase.

Debido a la influencia de la temperatura durante el transporte o el almacenamiento de la sustancia seca del ENDOXAN, se puede producir la fusión de la sustancia activa, la ciclofosfamida.

Los viales con sustancia fundida se diferencian con facilidad visualmente de los viales con la sustancia intacta. La ciclofosfamida fundida aparece en los viales afectados como fase líquida transparente o amarillenta, o en forma de gotitas. Los viales con contenido fundido no se deben utilizar.

¡Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños!

Presentaciones

Grageas 50 mg

Envases clínicos

Estas presentaciones no están disponibles en todos los países.

Titular del fabricante y de la autorización de comercialización

Baxter Oncology GmbH

D-33790 Halle/Westfalen

Kantstrasse 2

Alemania

Endoxan grageas fabricado por

Prasfarma Oncológicos S.L.,

C/Sant Joan 9-13, 08560 Manlleu/Barcelona, España

Para:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2, D-33790 Halle/Westfalen

Alemania

Fecha de la (última) revisión del texto

Inserto Enero 2015

ccsi40820100311

Baxter, Endoxan, Uromitexan y Uroprotector son marcas registradas de Baxter International Inc.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Nº Ref.:ML724398/15
vvc

Resolución Exenta RW Nº 21335/15
Santiago, 26 de noviembre de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº ML724398, de fecha de 25 de noviembre de 2015, mediante la cual solicita **cambio de razón social** para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, registro sanitario Nº F-14350/14 ;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 25 de noviembre de 2015, se solicitó cambio de razón social para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg,

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015112510034984, emitido por Tesorería General de la República con fecha 25 de noviembre de 2015;

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; Ley 19.880, de 2003; lo señalado en el artículo 67º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b), 61º letra b) y 64º del D.F.L. Nº 1, de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **TÉNGASE POR NOTIFICADO** y, en consecuencia modifícase la razón social de la empresa **PRASFARMA ONCOLÓGICOS S.L.** a la nueva razón social **PRASFARMA S.L.** en las funciones de empresa que correspondan para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, registro sanitario Nº F-14350/14 .

2.- La nueva razón social deberá consignarse claramente en los rótulos de los envases, folleto de información al profesional, folleto de información al paciente y especificaciones de producto terminado, según corresponda, del producto en todas las series o lotes que se fabriquen con posterioridad a la presente resolución, sin perjuicio de cumplir lo dispuesto en el artículo Nº 74 del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que a contar de la fecha de la presente resolución se otorga un plazo impostergable de 6 meses para agotar stock del material de envase y empaque en cuyos rótulos se señala las condiciones anteriormente autorizadas.

4.- **ESTABLÉCESE** que la presente resolución modifica la razón social de la empresa solicitada, solamente en aquellas funciones previamente autorizadas por resolución en los respectivos registros sanitarios, y en ningún caso autoriza cambios en los sitios de fabricación y en los domicilios de las plantas de manufactura.

5.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

6.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



Nº Ref.:N613534/14
RSA

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 107/15
Santiago, 5 de enero de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda, ingresada bajo la referencia Nº N613534, de fecha de 21 de noviembre de 2014, mediante la cual solicita la renovación del registro sanitario del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA); el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2014112123359032, emitido por Tesorería General de la República; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, mediante la presentación de fecha 21 de noviembre de 2014, de D. Marcela Eugenia Fernández Sola, Responsable Técnico y D. Jorge Arturo Paredes Etcheverry, Representante Legal de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda, se solicitó la renovación del registro sanitario del producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA), concedido por este Instituto de Salud Pública mediante la resolución exenta Nº 10855, de fecha 13 de diciembre de 2004.

SEGUNDO: Que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2014112123359032, emitido por Tesorería General de la República con fecha 21 de noviembre de 2014;

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, el artículo 12º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1. **RENUÉVASE** a nombre de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda, el registro sanitario del producto farmacéutico que a continuación se indica:

Nombre del Producto	Nº Registro Anterior	Nº Registro Renovado	Fecha de Renovación
ENDOXAN GRAGEAS 50 mg (CICLOFOSFAMIDA)	F-14350/09	F-14350/14	13-12-2014

2. La presente resolución sólo consigna la modificación del Nº de Registro Sanitario, manteniendo vigente las menciones aprobadas en el registro anterior, de modo que toda otra modificación debe ser expresamente autorizada.

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdodel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: 73C5B6A2CB67786184257DC4004E727A



3. La renovación del presente registro sanitario vence el 13 de diciembre de 2019, de acuerdo a la fecha de inscripción del registro, para lo cual el titular del registro sanitario deberá solicitar su renovación entre los 90 días previo al vencimiento del registro, señalado en la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

La presente resolución podrá ser validada en www.ispdocel.ispch.cl con el siguiente identificador:
Código de Verificación: **73C5B6A2CB67786184257DC4004E727A**



JON/GZR/npc
Nº Ref.:MA410737/12

**MODIFICA A INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE
CHILE LTDA., RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, REGISTRO
SANITARIO Nº F-14350/09**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 3147/13
Santiago, 8 de febrero de 2013

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., por la que solicita **nuevas especificaciones de producto terminado** para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/09; el Informe Técnico Nº 595, emitido por la Unidad de Metodologías Analíticas; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1553 de 13 de julio de 2012, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** las nuevas especificaciones de producto terminado sin código para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/09, concedido a Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., las cuales deben conformar el anexo timbrado de la presente resolución para su cumplimiento.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES

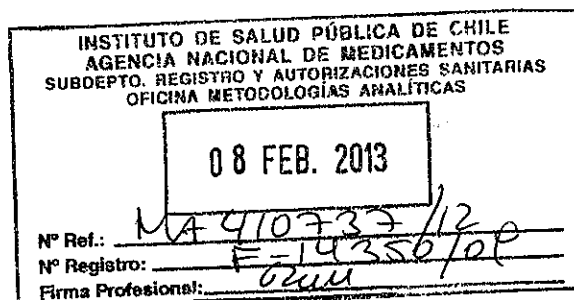
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

ESPECIFICACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO
ENDOXAN GRAGEAS 50 mg

<u>TEST</u>	<u>ESPECIFICACIÓN</u>	<u>LÍMITES</u>
A.- Ensayos Físicos		
1.-Descripción		Grageas circulares biconvexas de color blanco
2.-Dimensiones		Diámetro: 8 mm aprox. Espesor: 5 mm aprox.
3.- Peso contenido	00007601.B01F4511	230 -250 mg/gragea
4.- Desintegración	Cumple test Ph. Eur	6 grageas dentro de 15 min.
B.-Ensayos Químicos		
1.- Identidad		
HPLC	00007601.B02BA266	Positivo
IR	00007601.B02BC071	Positivo
Óxido de Titanio	H03QKMA11588/01	Positivo
2.- Valoración	HPLC	Teórico: 50 mg/gragea
Ciclofosfamida	0007601.B02BC042	47.5-52.5 mg/gragea
Anhidra		95-105%
3.- Uniformidad de dosis unitaria por variación de peso	Ph Eur./ USP	45 grageas entre 222-258 mg 50 grageas entre 204-276 mg
4.- Disolución	66386030.A02BC044 HPLC	No menor al 80% de lo declarado después de 45 Min. Ap.paletas; medio agua 900ml, 100rpm

C. Envases

Blister aluminio / aluminio, estuche cartulina impresa. Todo debidamente sellado y con folleto de información al paciente.



[Firma]

RECTIFICA DE OFICIO EL NUMERAL PRIMERO DE LA PARTE RESOLUTIVA, DE LA RESOLUCIÓN EXENTA Nº 1.844, DE 23 DE JULIO DE 2.012.

RESOLUCION EXENTA Nº _____/

SANTIAGO,

20.08.2012 002130

VISTO: estos antecedentes; la Resolución Exenta Nº 1.844, de 23 de julio de 2.012, que autoriza el cambio de razón social del fabricante solicitado por Industria y Comercial Baxter de Chile Ltda., y teniendo presente lo dispuesto en el Libro IV del Código Sanitario; en el Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005; en el Decreto Supremo Nº 3, de 2.010, del Ministerio de Salud; y 4º letra b), 10º letra b) y 52º del Decreto Supremo Nº 1.222, de 1.996, que aprueba el Reglamento del Instituto de Salud Pública de Chile y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 334, del 25 de febrero de 2.011, del Instituto de Salud Pública de Chile; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que se ha incurrido en un error de transcripción, en el numeral primero de la parte resolutive de la Resolución Exenta Nº 1.844, de 23 de julio de 2.012, que autoriza el cambio de razón social del fabricante desde Almirall Prodesfarma S.L., a Prasfarma Oncológicos S.L.;

SEGUNDO: Que precisamente estamos en presencia de un error de copia y omisión que aparece de manifiesto en el acto administrativo, por lo que dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN:

1.- REEMPLÁZASE, el numeral primero de la parte resolutive de la Resolución Exenta Nº 1.844, de 23 de julio de 2.012, de este Servicio, el cual quedará en el sentido siguiente:

"1.- AUTORIZASE, el cambio de razón social del fabricante desde **Almirall Prodesfarma S.L.**, a **Prasfarma Oncológicos S.L.**, para el producto farmacéutico Endoxan Grageas 50 mg, Registro Sanitario Nº F-14350/09, el que en lo sucesivo se registrará desde la nueva razón social del fabricante, manteniéndose las demás condiciones autorizadas en el registro sanitario.

2.- TÉNGASE PRESENTE que en todo lo no modificado por este acto, rige íntegramente la Resolución Exenta Nº 1.844, antes individualizada

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Antes y comuníquese.

Q.F. HELEN ROSENBLUTH LOPEZ

**JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

Resol A1/Nº 626
Ref.: 2.416/12
14/08/2.012

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- Subdepartamento de Registros y Autorizaciones Sanitarias
- Sección de Registros Farmacéuticos.
- Asesoría Jurídica.
- Gestión de Trámites
- Unidad de Procesos (con antecedentes)



Ministro de fe



MMS/CGV/sam

AUTORIZA CAMBIO DE RAZON SOCIAL DEL FABRICANTE DEL REGISTRO SANITARIO QUE INDICA, SOLICITADO POR INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER CHILE LTDA., BAJO LA REFERENCIA N° 2.416/12

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO, 23.07.2012 001844

VISTO, estos antecedentes: la presentación de don Christian Leonardo Quiroga, Representante Legal de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., de fecha 04 de junio de 2012, ingresado bajo la referencia N° 2.416/12; el comprobante de recaudación del Instituto de Salud Pública de Chile número 408.174, por la suma de \$191.618- (ciento noventa y un mil seiscientos dieciocho pesos), de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., de fecha 04 de junio de 2012; el documento debidamente legalizado y traducido al español, del Notario de don Salvador Carballo Casado, de la Ciudad de Barcelona, País España, donde consta el cambio de razón social del fabricante desde Almirall Prodesfarma S.L., a Prasfarma Oncológicos S.L., de fecha 20 de septiembre de 2.005; el documento emitido por don Jorge Gallardo Ballart, en representación de la Compañía Mercantil Almirall Prodesfarma S.A., en su calidad de administrador de la Compañía Prasfarma Oncológicos S.L., debidamente legalizado y traducido al español, donde consta el cambio de razón social del fabricante en cuestión, de fecha 19 de septiembre de 2.005; el certificado emitido por el Registro Mercantil de Barcelona, debidamente legalizado y traducido al español, donde consta que la empresa Prasfarma Oncológicos S.L., no se haya sujeta a cierre registral alguno, ni en la misma consta extendido asiento relativo a quiebra, suspensión de pagos, concurso de acreedores o disolución, de fecha 28 de septiembre de 2.005; el documento emitido por don Santiago Gotor Sánchez, Notario del Ilustre Colegio Notarial de Catalunya, debidamente legalizado y traducido al español, donde acredita que las fotocopias que anteceden son reproducción fiel y exacta de los originales, de fecha 27 de marzo de 2.012; y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que, mediante la presentación de don Christian Leonardo Quiroga, Representante Legal de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., se solicitó a este Servicio la autorización para el cambio de razón social del fabricante del registro sanitario N° F-14350/09, correspondiente al producto farmacéutico Endosan Grageas 50 mg, desde Almirall Prodesfarma S.L., a Prasfarma Oncológicos S.L.;

SEGUNDO: Que, para el cambio de razón social del fabricante, se requiere probar por medio de los documentos legales correspondientes, el hecho de haberse producido dicho cambio, lo cual en el presente caso se encuentra totalmente acreditado, por medio de los documentos acompañados en la presentación;

TERCERO: Que, habiéndose dado cumplimiento a los requisitos señalados en el considerando anterior y luego de la revisión de los antecedentes descritos en los vistos de la presente resolución, cabe señalar que la petición se encuentra ajustada a derecho, procediendo autorizar el cambio de razón social del fabricante desde Almirall Prodesfarma S.L., a Prasfarma Oncológicos S.L.; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; Ley Nº 19.880, de 2.003, que Establece Bases de los Procedimientos Administrativos de los Actos de los Órganos de la Administración del Estado; las disposiciones del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3, de 2.010, del Ministerio de Salud, los artículos 59º letra b), 61) letra k) y 64 del D. F. L. Nº 1, de 2.005, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley Nº 2.763 y de las Leyes Nº 18.933 y Nº 18.469, las disposiciones del Decreto Supremo Nº 1.222, de 1.996, ambos del Ministerio de Salud y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 334, del 25 de febrero de 2011, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- AUTORIZÁSE, el cambio de razón social del licenciente desde **Bayer Schering Pharma AG., Alemania,** a **Bayer Pharma AG., Alemania,** para el producto farmacéutico Endosan Grageas 50 mg, Registro Sanitario Nº F-14350/09, el que en lo sucesivo será fabricado desde la nueva razón social autorizada, manteniéndose las demás condiciones autorizadas en cada uno de los registros sanitarios.

2.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución con los aprobados en los correspondientes registros sanitarios, y sólo podrán modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución, señalando claramente en ellos la nueva razón social del licenciente.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Anótese y comuníquese

Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ

**JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- Subdepartamento de Registros y Autorizaciones Sanitarias
- Sección de Registros Farmacéuticos.
- Asesoría Jurídica.
- Gestión de Trámites
- Unidad de Procesos (con antecedentes)

Resol A1/Nº568
20/07/2012
Ref: 2416/12



Transcrito fielmente
Ministro de fe



Nº Ref.:MA10272/09
RVM/rfa

MODIFICA A INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE CHILE LTDA, RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, REGISTRO SANITARIO Nº F-14350/09

Resolución Exenta RW Nº 2111/11

Santiago, 18 de febrero de 2011

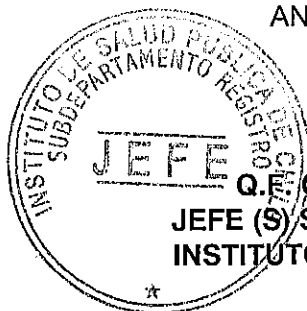
VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda, por la que solicita **nuevas especificaciones de producto terminado** para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/09; el Informe Técnico Nº 257, emitido por la Unidad de Metodologías Analíticas; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 1876 de 1995 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 2291 de 2009, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

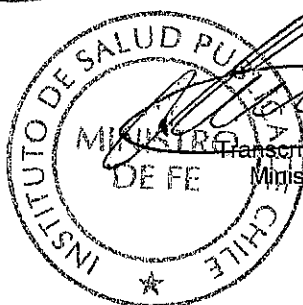
1.- AUTORIZASE las nuevas especificaciones de producto terminado para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/09, concedido a Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda, las cuales deben conformar el anexo timbrado de la presente resolución para su cumplimiento.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



Q.E. GERMÁN CHAMY CÓRDOVA
JEFE (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Baxter

ESPECIFICACIONES

**ESPECIFICACION DE PRODUCTO TERMINADO
ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**

<u>TEST</u>	<u>ESPECIFICACION</u>	<u>LIMITES</u>
A.-Ensayos Físicos		
1.- Descripción		Grageas circulares biconvexas de color blanco
2.-Dimensiones		Diámetro: 8 mm aprox Espesor: 5 mm aprox.
3.- Peso contenido	00007601.B01F4511	230 – 250 mg / gragea
4.- Desintegración	Cumple test Ph. Eur	6 grageas no más de 15 min.
B.-Ensayos químicos		
1.-Identidad		
HPLC	00007601.B02BA266	Positivo
IR	00007601.B02BC071	Positivo
Oxido de Titanio	H03QKMA11588/01	Positivo
2.-Valoración		Teórico: 50 mg / gragea
Ciclofosfamida	HPLC	47.5 – 52.5 mg /gragea
Anhidra	0007601.B02BC042	95 – 105%
3.-Uniformidad de dosis unitaria por variación de peso	Ph Eur./ USP	45= entre 222 - 258 50= entre 204 - 276
4.-Disolución	66386030.A02BC044 HPLC	No menor al 75% de lo declarado después de 45 min. Ap.paletas; medio agua 900ml, 100rpm

C. Envases

Blister aluminio / aluminio, estuche cartulina impresa

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD METODOLOGIA ANALITICA	
18 FEB 2011	
Nº Ref.	MA 10272/09
Nº Registro.	E-14350/09
Firma Profesional:	C.C. [Firma]

GCHC/VEY/spp
Nº Ref.:ML210851/10

**MODIFICA A INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER
DE CHILE LTDA, RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO ENDOXAN GRAGEAS 50 mg,
REGISTRO SANITARIO Nº F-14350/09**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 15678/11
Santiago, 8 de septiembre de 2011

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda, por la que solicita **cambio de régimen** para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/09; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 1876 de 1995 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 334 del 25 de febrero de 2011 y Nº 597 del 30 de marzo de 2011, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el régimen de importado terminado con reacondicionamiento local, para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario NºF-14350/09, concedido a Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda, el que en adelante será importado como producto terminado y reacondicionado en el laboratorio de producción de propiedad de Novofarma Service S.A., ubicado en Av. Victor Uribe Nº 2280, Santiago, Chile. El reacondicionamiento local consistirá en: incluir una etiqueta autoadhesiva o impresión Ink Jet con la información aprobada en el rótulo secundario, para las presentaciones autorizadas en el registro sanitario, manteniendo las demás condiciones autorizadas en el registro sanitario.

2.- **DÉJASE SIN EFECTO** el régimen de importado terminado anteriormente autorizado.

3.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y sólo podrán modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución.

4.- Dispónese que en los rótulos del referido producto deberá consignarse la fecha de vencimiento del producto elaborado y el laboratorio reacondicionador identificará este proceso con su propia serie.

5.- Facúltase a Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda, para realizar el traslado del referido producto a Novofarma Service S.A., quien se responsabilizará del almacenamiento y del control de calidad en el proceso de reacondicionamiento y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas sin perjuicio de la responsabilidad que le compete al mandante Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda, como titular del registro sanitario.

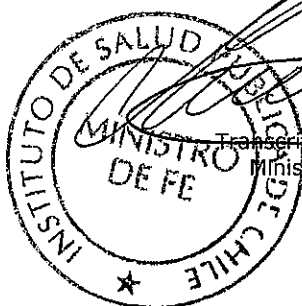
6.- Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda, se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su venta o distribución en el laboratorio de control de calidad autorizado en el registro sanitario.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES


Transcrito Fielmente
Ministro de Fe



Nº Ref.:N171566/10
VEY/HNH/EAG

Resolución RW Nº 4119/10

Santiago, 7 de abril de 2010

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de **Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda**, por la que solicita la renovación del registro sanitario **F-14350/04**, para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**;

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario, el artículo 12º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 1876 de 1995, del Ministerio de Salud, los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005 y las facultades delegadas por Resolución Nº 2291 de fecha 27 de octubre de 2009, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1. RENEVASE a nombre de **Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda**, el registro sanitario del producto farmacéutico que a continuación se indica, a partir de la "Fecha de Renovación" señalada:

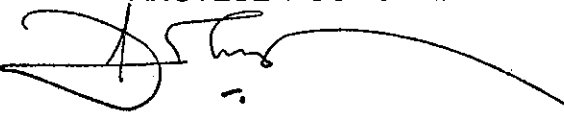
Nombre del Producto	Nº Registro Anterior	Nº Registro Renovado	Fecha de Renovación
ENDOXAN GRAGEAS 50 mg	F-14350/04	F-14350/09	13-12-2009

2. La presente resolución sólo autoriza la modificación del año en el Nº de Registro, manteniendo vigente las menciones aprobadas con anterioridad, de modo que toda otra modificación debe ser expresamente autorizada.

3. El Nº de Registro anterior **F-14350/04** podrá ser usado en la rotulación del producto, por un periodo máximo de seis meses, a contar de la fecha de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE




DR. QF. EDUARDO JOHNSON ROJAS
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



MODIFICA A INDUSTRIAL Y COMERCIAL BAXTER DE
CHILE LTDA. RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO ENDOXAN GRAGEAS 50 mg,
REGISTRO SANITARIO N° F-14350/04

08.09.2006*006955

TTA/TCM/shl
B11/Ref.: 14.208/05

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

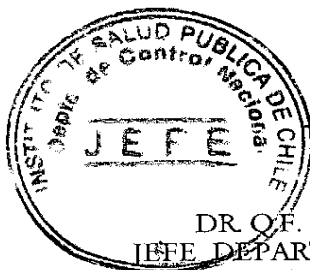
VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., por la que solicita **nuevas especificaciones de producto terminado** para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario N° F-14350/04; el Informe Técnico N° M-819 de fecha 24 de Agosto de 2006, emitido por la Unidad de Metodologías Analíticas; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94 y 102 del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo N° 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37 letra b) y 39 letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, y las facultades delegadas por la resolución N° 102 de 1996, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- **AUTORIZÁSE** las nuevas especificaciones de producto terminado para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, registro sanitario N° F-14350/04, concedido a Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., las cuales deben conformar el anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

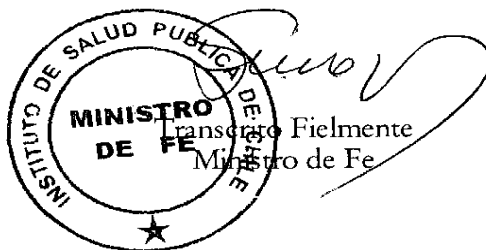
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



DR. Q.F. EDUARDO JOHNSON ROJAS
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

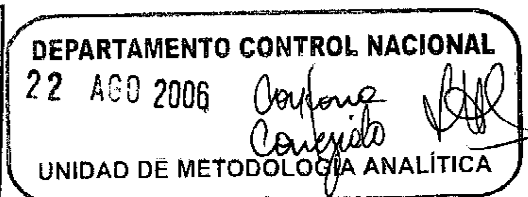
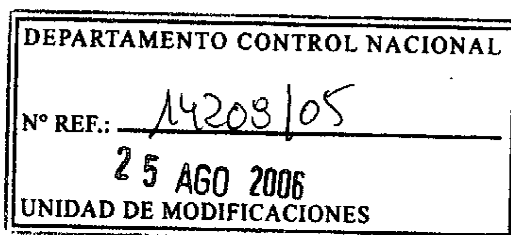
- Interesado
- C.I.S.P.
- Unidad de Procesos
- Archivo.



BaxterINSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro... *14350/04***ESPECIFICACIONES****ESPECIFICACION DE PRODUCTO TERMINADO ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**

<u>TEST</u>	<u>ESPECIFICACION</u>	<u>LIMITES</u>
A.-Ensayos Físicos		
1.- Descripción		Grageas circulares biconvexas de color blanco
2.-Dimensiones		Diámetro: 8 mm aprox Espesor: 5 mm aprox.
3.- Peso contenido	00007601.B01F4511	230 – 250 mg / gragea
4.- Desintegración	Cumple test Ph. Eur	6 grageas no más de 15 m.
B.-Ensayos químicos		
1.-Identidad		
Ciclofosfamida (HPLC)	00007601.B02BA266	Positivo
Ciclofosfamida (IR)	00007601.B02BC071	Positivo
Oxido de Titanio	H03QKMA11588/01	Positivo
2.-Valoración		
Ciclofosfamida anhidra	HPLC 0007601.B02BC042	47,5 – 52,5 mg /gragea 95 – 105 %
3.-Uniformidad de dosis unitaria por variación de peso	Ph Eur./ USP	45 = entre 222 - 258 50 = entre 204 - 276
4.-Disolución	66386030.A02BC044	≤ 80 % de lo declarado después de 45 min. Ap. Paletas; Medio Agua 900 mL, 100 rpm.
5.-Cloruros	00007601.B02BC043	No más de 0,2 % calculado sobre ciclofosfamida anhidra
6.-Pureza (TLC) *	00007601.B03BB280	
Total de ésteres del ácido fosfórico		No más del 5,0 %
Bis-Cloroetilamina clorhidrato		No mas del 1,0 %
Desconocidos Individuales		No más del 0,5 % c/ u
Impurezas totales		No más del 5,0 %
C. Envases		
Blister aluminio / aluminio, estuche cartulina impresa		

* Ensayo realizado en un batch por año, por el fabricante



Raxter

ESPECIFICACIONES

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO ENDOXAN GRAGEAS 50 mg

TEST**MÉTODO****ESPECIFICACIÓN**

1.- Descripción

Grageas circulares biconcavas de color blanco

2.- Dimensiones

Diámetro: 8 mm aprox.

Espesor: 5 mm aprox. ✓

3.- Peso

00007601.B01F4511

230 – 250 mg/ gragea

Teórico: 240 mg/gragea ✓

4.- Desintegración

Según método Ph. Eur.

No mas de 15 min. ✓

5.- Identidad

HPLC
(00007601.B02BA266)
IR
(00007601.B02BC071)
H03QKMA11588/01

Positiva para Ciclofosfamida PUBLICA
INSTRUMENTOS
Departamento de Control Nacional
Registro Nº F-14350/04.

Positiva para dióxido de titanio

6.- Valoración

HPLC
(00007601.B02BC042)

50 mg Ciclofosfamida/ gragea

47,5 – 52,5 mg / gragea

95 – 105% ✓

7.- Uniformidad de peso

Ph. Europea

45= entre 222 – 258 mg

50= entre 204 – 276 mg

02 DIC 2004

8.- Disolución

66386030.A02BC044

Q= 80%, paleta

45 minutos

Medio: Agua desmineralizada

900 mL

rpm: 100

9.- Cloruros

00007601.B02BC043

No mas de 0,2% calculado sobre ciclofosfamida anhidra ✓

10.- Productos de degradación (*)

Total de ésteres del ácido fosfórico

No mas de 5%

Bis cloroetilamina clorhidrato:

No mas de 1%

Desconocidos individuales:

No mas de 0,5% cada uno

Impurezas totales:

No mas de 5%

C. Envase

Blister Aluminio/Aluminio, estuche cartulina impresa

(*) Sólo para estudio de estabilidad

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
Nº Ref: 20045/04
SECCION REGISTRO

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
27 SEP 2004
UNIDAD DE METODOLOGIA ANALITICA

Conforme
con el
registro



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

ISP

INSTITUTO DE SALUD
PÚBLICA DE CHILE

MODIFICA A INDUSTRIAL Y
COMERCIAL BAXTER DE CHILE
LTDA. RESPECTO DEL PRODUCTO
FARMACÉUTICO ENDOXAN
GRAGEAS 50 mg, REGISTRO
SANITARIO N° F-14.350/04

TTA/VGC/ras

B11/Ref.: 1603/06

05.06.2006*004677

RESOLUCIÓN EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., por la que solicita **cambio de fabricante extranjero** para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, registro sanitario N° F-14.350/04; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94 y 102 del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo N° 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37 letra b) y 39 letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, y las facultades delegadas por la resolución N° 102 de 1996, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN

1.- AUTORIZÁSE el cambio de fabricante extranjero y procedencia para el producto farmacéutico ENDOXAN GRAGEAS 50 mg, registro sanitario N° F-14.350/04, concedido a Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., el que en adelante será fabricado como producto terminado por Almirall Prodesfarma S.L. ubicado en C/San Juan N° 9, E-08560 Manlleu, España, procedente desde Baxter Oncology GmbH, Alemania, en uso de licencia de Baxter Internacional Inc., U.S.A.; importado y distribuido por el titular del registro sanitario.

2.- DÉJASE SIN EFECTO la autorización otorgada a Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., para importar este producto fabricado como producto terminado por Baxter Oncology GmbH, Alemania.

3.- Los rótulos del producto indicado deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo autorizado en el registro sanitario y sólo podrán modificarse en lo referente a la materia que trata la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE



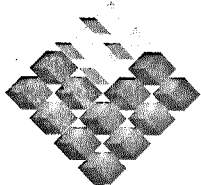
DR. G.F. EDUARDO JOHNSON ROJAS
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN

- Interesado
- C.I.S.P.
- Unidad de Procesos
- Archivo



TRANSCRITO FIELMENTE
MINISTRO DE FE



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

**CONCEDE A INDUSTRIAL Y COMERCIAL
BAXTER DE CHILE LTDA. EL REGISTRO
SANITARIO F-14.350/04, RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO ENDOXAN
GRAGEAS 50 mg.**

PMN/TTA/AMM/VEY/spp
B11/Ref.: 20045/04

RESOLUCION EXENTA N° _____/

SANTIAGO,

13.12.2004*010855

VISTOS ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., por la que solicita registro sanitario, de acuerdo a lo señalado en el artículo 42° del D.S. N° 1876/95 del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, para los efectos de su importación y venta en el país, el que será fabricado y procedente de Baxter Oncology GmbH, Frankfurt, Alemania, en uso de licencia de Baxter International Inc., E.U.A.; el Certificado de Libre Venta correspondiente, el acuerdo de la Trigésimo Séptima Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 30 de Septiembre del 2004; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimentos de Uso Médico, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1 - INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos y Alimentos de Uso Médico bajo el N° **F-14.350/04**, el producto farmacéutico **ENDOXAN GRAGEAS 50 mg**, a nombre de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., para los efectos de su importación y venta en el país, fabricado y procedente de Baxter Oncology GmbH, Frankfurt, Alemania, en uso de licencia de Baxter International Inc., E.U.A., en uso de licencia de Baxter International Inc., E.U.A., en las condiciones que se indican:

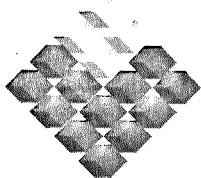
a) Este producto será importado como producto terminado por el Laboratorio de Producción de propiedad de Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., ubicado en Avda. México N° 715, Recoleta, Santiago y distribuido por Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., ubicado en Avda. E. Frei Montalva 6001- 57, Conchalí, Santiago, como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada gragea contiene:

Núcleo:

Ciclofosfamida monohidrato	53,500 mg ✓
(equivalente a 50 mg de ciclofosfamida anhidra) ✓	
Almidón de maíz	32,800 mg ✓
Lactosa monohidrato (D10)	24,600 mg ✓
Fosfato de calcio dibásico dihidrato	22,755 mg ✓
Talco	3,000 mg ✓
Estearato de magnesio	1,500 mg ✓
Gelatina	1,230 mg ✓
Glicerol 85%	0,615 mg ✓



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

Recubrimiento:

Sacarosa	51,100 mg
Talco	24,460 mg
Dióxido de titanio (A-Z)	7,750 mg
Carbonato de calcio	7,710 mg
Macrogol 3500	5,140 mg
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil 200)	1,900 mg
Polividona (Kollidon 25)	0,860 mg
Carmelosa sódica (Tylopur C 30)	0,760 mg
Polisorbato 20 (Tween 20)	0,190 mg
Cera (Hoechst E Pharma)	0,120 mg

c) Período de eficacia: 36 meses, almacenado a no más de 25°C.

d) Presentación: Estuche de cartulina impreso 5 blisters de Aluminio/Aluminio impreso con 10 grageas.

Envase clínico: Estuche de cartulina impreso 20 ó 50 blisters de Aluminio/Aluminio impreso con 10 grageas cada uno.

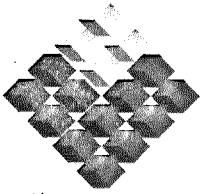
e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

2 - Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento. Teniendo presente que este producto se individualizará primero con la denominación **ENDOXAN**, seguido a continuación en línea inferior e inmediata del nombre genérico **CICLOFOSFAMIDA**, en caracteres claramente legibles, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en los Arts. 49º y 52º del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos y Alimentos de Uso Médico.

3 - La indicación aprobada para este producto es: "Tratamiento de: leucemias, linfomas malignos, tumores sólidos malignos metastatizantes en las enfermedades autoinmunes progresivas, tratamiento inmunosupresor en trasplantes de órganos".

4- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.

5.- Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., se responsabilizará de la calidad del producto que importa, debiendo efectuar las operaciones analíticas correspondientes antes de su venta o distribución, en el Laboratorio Externo de Control de Calidad de propiedad de Pontificia Universidad Católica y/o Condecap Ltda., según convenio notarial de prestación de servicios.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

3

(Cont. Res. Reg. F-14.350/04)

6.- El titular del registro sanitario, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y disposición de las partidas internadas del producto, para permitir su distribución y venta, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y del Decreto Supremo N° 1876 de 1995 del Ministerio de Salud.

7.- Industrial y Comercial Baxter de Chile Ltda., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se importe de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

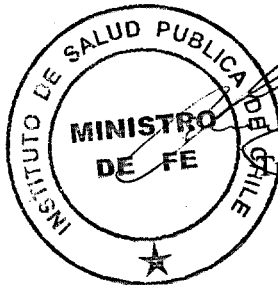
ANOTESE Y COMUNIQUESE



R. Salinas
DR. RODRIGO SALINAS RÍOS
DIRECTOR
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Interesado
- Dirección I.S.P.
- C.I.S.P.
- Unidad de Procesos
- Archivo



[Signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Baxter

Proyecto de prospecto
Por favor, lea con atención!

Baxter Oncology GmbH
60314 Frankfurt
Alemania

Endoxan®

Composición

Endoxan® 200 mg

1 vial de Endoxan 200 mg contiene:

213,8 mg de ciclofosfamida · 1 H₂O equivalentes a 200 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Endoxan® 500 mg

1 vial de Endoxan 500 mg contiene:

534,5 mg de ciclofosfamida · 1 H₂O equivalentes a 500 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Endoxan® 1 g

1 vial de Endoxan 1 g contiene:

1069,0 mg de ciclofosfamida · 1 H₂O equivalentes a 1000,0 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Endoxan®

1 comprimido con cubierta película de Endoxan contiene:

53,5 mg de ciclofosfamida 1 H₂O equivalentes a 50 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Lista de excipientes

Carbonato cálcico, calcio monohidrógeno fosfato, sodio carmelosa, gelatina, glicerol, lactosa, almidón de maíz, estearato magnésico, macrogol, cera montal glicol, polisorbat, polividona, sacarosa, dióxido de sílica, talco, dióxido de titanio.

Forma farmacéutica

Endoxan® 200 mg / 500 mg / 1 g viales

Polvo para solución inyectable

Endoxan®

Comprimidos recubiertos para vía oral

Indicaciones terapéuticas

Endoxan se utiliza aisladamente o en combinación con otros citostáticos en el marco de un programa de poliquimioterapia:

Leucemias

Leucemias agudas y crónicas, linfáticas y mieloides

Linfomas malignos

Enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkinianos, plasmocitoma

Tumores sólidos malignos metastatizantes o no metastatizantes

carcinoma de ovario, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma microcítico bronquial, neuroblastoma, sarcoma de Ewing.

En las "enfermedades autoinmunes" progresivas

Como p. ej. artritis reumatoide, artropatía psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis sistémicas (p. ej. con síndrome nefrótico), determinadas formas de glomerulonefritis (p. ej. con síndrome nefrótico), miastenia grave, anemia autoinmune hemolítica, enfermedades de aglutinación fría.

Tratamiento inmunosupresor en trasplantes de órganos.

Contraindicaciones

Endoxan no debe administrarse a pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a la ciclofosfamida,
- afectación grave de la función de la médula ósea (en especial en pacientes con tratamientos previos con citostáticos y/o radioterapia),
- infección de la vejiga (cistitis)
- impedimentos en el flujo urinario
- infecciones activas
- durante el embarazo y la lactancia véase nota separada

Embarazo y lactancia

La ciclofosfamida puede producir daños genéticos en las mujeres y en los hombres.

En caso de existir una indicación vital para el tratamiento de una paciente, en el primer trimestre del embarazo es imprescindible llevar a cabo un asesoramiento médico para la posibilidad de una interrupción del embarazo.

Después del primer trimestre del embarazo, si no se puede aplazar la urgencia del tratamiento y existe el deseo de tener el hijo, se deberá realizar la quimioterapia habiendo explicado previamente que no se puede excluir la existencia de un riesgo aunque reducido de efecto teratogénico.

Las mujeres no deberían quedar embarazadas durante el tratamiento con Endoxan.

Si a pesar de todo se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe recomendar el correspondiente asesoramiento genético.

Dado que la ciclofosfamida pasa a la leche materna, no se debe llevar a cabo la lactancia durante el tratamiento.

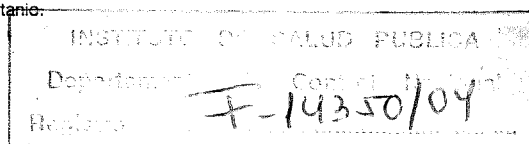
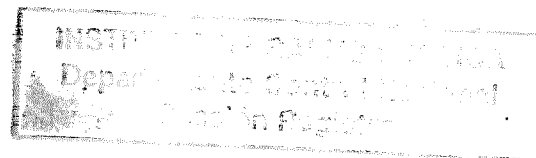
A los hombres que se deben tratar con Endoxan se les recomienda un asesoramiento sobre la conveniencia de realizar una conservación de esperma antes del inicio de la terapia.

La duración de las medidas contraceptivas después de finalizada la quimioterapia, en mujeres o en hombres, se debe regir según el pronóstico de la enfermedad básica y según el deseo de los padres por tener hijos.

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

Nº Ref: 20045/04

SECCION REGISTRO



10 2 DIC 2004

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

Endoxan® de 200 mg, 500 mg, 1 g viales

La duración del tratamiento o de los intervalos entre las tandas, dependerá de las indicaciones, del plan de quimioterapia combinada utilizado, del estado del paciente y de la recuperación del hemograma.

Se debe prestar atención para realizar una hidratación adecuada así como a la administración del Uroprotector® Uromitexan®.

Endoxan®, comprimidos recubiertos

Se recomienda administrar Endoxan por la mañana, y tomar suficientes cantidades de líquido antes, durante o inmediatamente después de su administración. Es importante asegurar el vaciado vesical de forma periódica.

La duración del tratamiento o de los intervalos entre las tandas dependerá de la indicación, del esquema de quimioterapia combinada utilizado, de los parámetros analíticos, del estado del paciente y de la recuperación del hemograma.

Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

La manipulación y preparación de citostáticos deberá siempre realizarse de acuerdo con las debidas precauciones de seguridad usadas en el manejo de agentes citotóxicos.

Sobredosis

Dado que no existe ningún antídoto específico para la ciclofosfamida, ésta se utilizará siempre con sumo cuidado. La ciclofosfamida es dializable. Por lo tanto está indicada una hemodiálisis rápida en el tratamiento de las sobredosisificaciones o de las intoxicaciones accidentales o con fines de suicidio. A partir de la concentración de ciclofosfamida sin metabolizar presente en el dializado se calcula un aclaramiento de diálisis de 78 ml/min (el aclaramiento renal normal es aprox. de 5 - 11 ml/min). Un segundo grupo de trabajo encontró un valor de 194 ml/min. Al cabo de seis horas de diálisis se encontró en el dializado el 72 % de la dosis de ciclofosfamida aplicada. En caso de sobredosis se debe contar, entre otros, con una mielosupresión, especialmente una leucocitopenia. La gravedad y duración de la mielosupresión dependerá del grado de la sobredosis. Son necesarios frecuentes controles hemáticos y vigilancia del paciente. En caso de neutropenia se debe realizar una profilaxis infecciosa y en caso de infección una antibiosis adecuada. En caso de trombocitopenia se debe asegurar una sustitución de trombocitos adecuada a las necesidades. Para evitar las manifestaciones urotóxicas es imprescindible realizar una prevención de la cistitis con Uromitexan® (Mesna).

Precaución

En caso de extravasación paravenosa accidental de una solución de ciclofosfamida reconstituida según las instrucciones, no suele existir peligro de que se produzca una lesión tisular causada por el citostático, ya que este peligro aparece principalmente después de la activación biológica de la ciclofosfamida en el hígado.

No obstante si se produce una paravasación se debe interrumpir inmediatamente la infusión, aspirar el líquido paravasado sin cambiar la posición de la aguja, enjuagar seguidamente con solución salina y mantener en reposo la extremidad.

Reacciones adversas

En el tratamiento con Endoxan se pueden presentar, en relación dosis-dependiente, los siguientes efectos secundarios, reversibles en la mayoría de los casos:

Sangre y médula ósea

Dependiendo de las dosis aplicadas, puede producirse mielosupresión con diversos grados de severidad, la cual se expresa como leucocitopenia, trombocitopenia y anemia. A menudo cabe esperar una leucopenia y con ella, el peligro de infecciones secundarias (que en ocasiones pueden poner en peligro la vida del paciente), las cuales evolucionan con fiebre, como asimismo una trombocitopenia que aumenta el riesgo de hemorragia. Por regla general, las cifras más bajas de leucocitos y trombocitos se observan durante la 1ª y la 2ª semanas después del inicio del tratamiento y los valores se recuperan dentro de las 3 a 4 semanas después de aquél. Generalmente la anemia se desarrolla después de algunos ciclos de tratamiento. En los pacientes tratados previamente con quimioterapia o con radioterapia, como también en aquellos cuya función renal se encuentra reducida, debe prevverse una mielosupresión más intensa.

En el tratamiento combinado con otros medicamentos mielosupresores se tendrá que realizar en caso necesario un ajuste de la dosis. Remítase a las tablas de referencia para la adaptación de la dosis de los citostáticos en relación a los valores del cuadro hemático al inicio del ciclo y la dosificación de los citostáticos adaptada al nadir.

Tracto gastrointestinal

Las molestias gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos son efectos laterales dependientes de la dosis. Las formas moderadas a severas ocurren aproximadamente en 50 % de los pacientes. Más raramente se produce anorexia, diarrea, estreñimiento y condiciones inflamatorias de la mucosa (mucositis), tales como estomatitis y ulceraciones. Se han constatado casos aislados de colitis hemorrágica.

Riñón y tracto urogenital

La ciclofosfamida y sus metabolitos, al ser eliminados por la orina producen alteraciones en el tracto urogenital eferente y especialmente en la vejiga. Es frecuente la aparición de cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria debidas a la administración de Endoxan, las cuales requiere una interrupción del tratamiento. La cistitis es primero bacteriana pero se puede producir una invasión secundaria de gérmenes. Se han constatado casos aislados de cistitis hemorrágica con resultado de muerte. También se han observado esporádicamente edema de la pared vesical, hemorragias subroteliales, inflamaciones intersticiales con fibrosis, así como posible rigidez de la pared vesical.

Ocasionalmente aparecen lesiones renales (en especial cuando existe previamente disfunción renal) tras dosis elevadas.

Precaución:

La administración de Uromitexan® o una hidratación intensa pueden disminuir considerablemente la frecuencia y el grado de intensidad de los efectos urotóxicos mencionados.

Sistema genital y reproductor

Debido al mecanismo de acción antilinfático, la ciclofosfamida debe contarse de partida con la posibilidad de que cause trastornos, en parte irreversibles, de la espermatogénesis, que se manifiestan como una azoospermia u oligospermia de larga duración. Más raro es la alteración de la ovulación, la cual en ocasiones puede asumir una evolución irreversible, con amenorrea, y con una disminución del nivel sérico de hormonas sexuales femeninas.

Hígado

Se ha observado raramente trastornos de la función hepática que se exteriorizan como un aumento de los valores de los análisis de laboratorio correspondientes (SGOT, SGPT, gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

El síndrome Venoso Oclusivo aparece en alrededor del 15 - 50 % de pacientes tratadas con altas dosis de Ciclofosfamida junto con Busulfán o tras irradiación corporal total en preparación al trasplante de médula ósea. Por contra, el síndrome Venoso Oclusivo aparece raramente en pacientes con anemia aplásica que reciben altas dosis de Ciclofosfamida sola. Este síndrome aparece entre la 1 y 3 semana tras el tratamiento y se manifiesta con aumento súbito del peso, hepatomegalia, ascitis e hiperbilirrubinemia. También puede aparecer encefalopatía hepática.

Se conocen determinados factores de riesgo para desarrollar el síndrome Venoso Oclusivo como disfunciones hepáticas previas, o tratamientos hepatotóxicos previos con altas dosis y especialmente cuando incluyen Busulfán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PACIENTE

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento se deben excluir o solucionar los impedimentos del flujo urinario en las vías urinarias eférentes, las cistitis, así como las infecciones y los trastornos electrolíticos.

Endoxan, como todos los citostáticos en general, se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados y ancianos, así como en los pacientes sometidos previamente a radioterapia.

También requiere especial precaución su uso en pacientes con sistema inmunitario debilitado, diabetes mellitus y enfermedades hepáticas o renales crónicas.

Si durante el tratamiento con Endoxan aparece una cistitis con micro- o macro-hematuria, se debe interrumpir la terapia hasta que se normalice la situación.

Durante el tratamiento se deben realizar controles leucocitarios con regularidad, durante el tratamiento inicial a intervalos de 5-7 días, si los valores son inferiores a 3000 por mm^3 a intervalos de 2 días y, en caso necesario, diariamente. Durante el tratamiento continuado bastan por lo general los controles a intervalos de unos 14 días. Si existen indicios de daños en la médula ósea, es aconsejable realizar también un control del cuadro hemático eritrocitario y de los trombocitos (véase 4.2). También se debe controlar periódicamente en el sedimento urinario la presencia de eritrocitos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En los pacientes tratados con ciclofosfamida, el médico deberá decidir en cada caso particular si desaconseja que participen de manera activa en la conducción de vehículos o que manejen máquinas, debido a los posibles efectos secundarios como náuseas y vómitos, y la posible debilidad circulatoria que pueden provocar.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La acción hipoglucemiante de los compuestos de sulfonilurea puede resultar intensificada, así como la acción mielosupresora en la administración simultánea con alopurinol o hidroclorotiazida.

En el tratamiento previo o simultáneo con fenobarbital, fenitoina, benzodiazepinas o hidrato de cloral, existe la posibilidad de inducción de enzimas hepáticas microsomaes.

Si se realiza la vacunación antigripal durante la administración de inmunodepresores, se reduce la respuesta a la vacuna.

Si se administran simultáneamente relajantes musculares despolarizantes (p. ej. halogenuros de succinilcolina) se puede producir una apnea de larga duración debida a una reducción de la concentración de la pseudocolina-esterasa.

La administración simultánea de cloranfenicol tiene como efecto una prolongación del semiperiodo de la ciclofosfamida y un retardo de su metabolización.

Las antraciclínas y la pentostatina pueden incrementar la potencial cardiotoxicidad de la ciclofosfamida. También se acepta una intensificación de la acción cardiotoxica cuando ha habido un tratamiento previo con irradiación de la región cardiaca.

La administración simultánea de indometacina se debe realizar de forma muy cuidadosa, ya que se ha observado un caso de intoxicación hídrica aguda.

En general, debe prescindirse de las bebidas alcohólicas durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Debido a que el pomelo contiene una sustancia que interfiere en la activación de la ciclofosfamida y consecuentemente en su eficacia, les pacientes deberán abstenerse de comer pomelos y de beber el zumo de dicha fruta.

Posología y forma de administración

La administración debe ser realizada exclusivamente por médicos o personal sanitario especializado y con experiencia oncológica.

La dosificación debe ser siempre individualizada.

Salvo otra prescripción, se recomiendan las siguientes dosificaciones:

Endoxan® de 200 mg, 500 mg, 1 g viales

- Como tratamiento continuado en adultos y niños, de 3 hasta 6 mg/kg de peso corporal diarios (equivalentes a 120 hasta 240 mg/m^2 de superficie corporal)
- Como tratamiento de intervalos, de 10 hasta 15 mg/kg (equivalentes a 400 hasta 600 mg/m^2 de superficie corporal) a intervalos de 2 hasta 5 días.
- Como tratamiento de intervalos a dosis elevadas p. ej. 20 hasta 40 mg/kg (equivalentes a 800 hasta 1600 mg/m^2 de superficie corporal) y dosis más elevadas (p. ej. para el acondicionamiento previo al trasplante de médula ósea) a intervalos de 21 hasta 28 días.

Preparación de la solución

Para preparar una solución inyectable, se disuelve la sustancia seca en la correspondiente cantidad de suero fisiológico.

Endoxan vial	200 mg	500 mg	1 g
Substancia seca, equivalente a	213,8 mg	534,5 mg	1069,0 mg
ciclofosfamida, anhidra	200 mg	500 mg	1 g
suero fisiológico	10 ml	25 ml	50 ml

La sustancia se disuelve con facilidad si se agita fuertemente el vial después de haber inyectado el disolvente. Si la disolución no ha sido total, será conveniente dejarla reposar unos minutos.

Esta solución es adecuada para la administración intravenosa, la cual se administrarán preferentemente como infusión gota a gota. Para la infusión intravenosa rápida, la solución de Endoxan preparada de la forma antes descrita se diluye p. ej. hasta 500 ml en solución Ringer, solución de cloruro sódico o dextrosa.

La infusión puede durar, según el volumen, entre 30 minutos y 2 horas.

Endoxan® comprimidos recubiertos

Para el tratamiento continuado se ingieren diariamente 1 - 4 grageas (50 - 200 mg), o incluso más según las indicaciones del facultativo.

Estas recomendaciones de dosificación son válidas principalmente para una terapia única con ciclofosfamida. En caso de combinación con otras sustancias quimioterapéuticas de toxicidad similar, puede resultar necesaria una reducción de las dosis o una prolongación de los intervalos exentos de tratamiento.

Directrices para la reducción de las dosis en caso de mielosupresión

Leucocitos/ml	Trombocitos/ μl	dosificación
>4000	>100 000	100 % de la dosis prevista
4000 - 2500	100 000 - 50 000	50 % de la dosis prevista
<2500	<50 000	aplazamiento hasta la normalización o la decisión individual

Recomendaciones para la regulación de las dosis en insuficiencia hepática o renal

La insuficiencia hepática o renal grave condicionan una reducción de las dosis. Si el valor sérico de bilirrubina es de 3,1 hasta 5 $\text{mg}/100 \text{ ml}$, es recomendable una reducción de la dosis del 25 %. Con una tasa de filtración glomerular inferior a 10 ml/minuto es recomendable una reducción del 50 % de la dosis. La Ciclofosfamida es dializable.

EPS 5638 0230 C95

FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE

Sistema cardiovascular y respiratorio

En casos aislados, puede desarrollarse pneumonitis, pneumonia intersticial hasta fibrosis pulmonar intersticial crónica. Existen publicaciones que refieren de la aparición de una miocardiopatía secundaria inducida por los citostáticos, la cual puede darse a conocer en forma de arritmias, alteraciones electrocardiográficas y FEVI (infarto de miocardio), especialmente después de la administración de dosis altas de ciclofosfámidas (120 a 140 mg/kg de peso corporal). Existen además indicaciones de un efecto cardiotoxico intensificado de la ciclofosfámidas en casos de irradiación previa de la región cardíaca y cuando se administra adicionalmente antraciclinas y pentostatina a los pacientes. En este contexto es necesario enfatizar la importancia de efectuar controles regulares de los electrolitos plasmáticos y advertir sobre el cuidado que ha de tenerse en los pacientes que padecen enfermedades cardíacas previas.

Segundos tumores

Como ocurre generalmente en el tratamiento con citostáticos, en la administración de ciclofosfámidas también existe el peligro de que aparezcan segundos tumores o sus fases previas como secuela tardía del tratamiento. Existe un riesgo incrementado p. ej. de desarrollar carcinomas en las vías urinarias así como de alteraciones mielodisplásicas hasta llegar a la leucemia aguda. En caso de carcinomas de vejiga se puede reducir considerablemente el riesgo mediante la adecuada administración de Uromitexan®, tal como han podido demostrar los ensayos realizados en animales.

Otros efectos secundarios

La frecuente pérdida del cabello es por lo general reversible. Se han constatado alteraciones de pigmentación en las palmas de las manos, uñas y plantas de los pies.

Además se han observado los siguientes efectos secundarios:

- SiADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH, síndrome de Schwartz-Bartter) con hiponatremia y retención hídrica
- inflamaciones de piel y mucosas
- reacciones de hipersensibilidad acompañadas de fiebre, que en casos aislados pueden llegar hasta el shock
- estados pasajeros de visión borrosa y episodios de vértigo.
- En casos aislados pancreatitis aguda
- En muy raros casos (<0.01%) se han observado reacciones cutáneas severas como por ejemplo el Syndrome Stevens Johnson o necrosis epidérmica tóxica.

Precauciones:

Ciertas complicaciones, como tromboembolismo, DIC (coagulación intravascular diseminada) o síndrome urémico hemolítico (HUS), pueden ser inducidas por la enfermedad subyacente, pero pueden producirse con mayor frecuencia bajo quimioterapia que incluya Endoxan.

Se deben administrar antieméticos de forma profiláctica, así como realizar un escrupuloso cuidado de la boca.

Durante el tratamiento se deben realizar periódicamente hemogramas. En el tratamiento inicial cada 5-7 días, con valores inferiores a 3000 por mm³ a intervalos de 2 días, y en caso necesario, diariamente. En el tratamiento continuado bastan por lo general controles cada 14 días aproximadamente. También se debe controlar periódicamente la presencia de eritrocitos en el sedimento urinario.

Incompatibilidades

La estabilidad de la ciclofosfámidas puede resultar limitada en las soluciones que contengan alcohol bencílico.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

La ciclofosfámidas es un citostático del grupo de las oxazafosforinas. Químicamente está emparentada con la mostaza nitrogenada. La ciclofosfámidas es inactiva in vitro, y es activada in vivo principalmente en el hígado por enzimas microsomiales convirtiéndose en 4-hidroxíciclofosfámidas, la cual se encuentra en equilibrio con su aldofosfámidas tautómera. La acción citostática de la ciclofosfámidas se basa en una interacción de sus metabolitos alquilantes con el ADN. Como consecuencia de la alquilación se producen roturas y reticulaciones de las hebras de ADN o reticulaciones ADN-proteínas ("cross-links"). En el ciclo celular se hace más lento el paso por la fase G2. La acción citostática no es específica de la fase del ciclo celular, pero sí que es específica del ciclo celular.

No se debe descartar la posibilidad de una resistencia cruzada, sobre todo con citostáticos emparentados estructuralmente como, por ejemplo, la ifosfámidas, y otros alquilantes.

Propiedades farmacocinéticas

La ciclofosfámidas es absorbida casi por completo en el tracto gastrointestinal. En el hombre, después de la administración intravenosa de una dosis única de ciclofosfámidas marcada radioactivamente, la concentración plasmática de la sustancia y sus metabolitos desciende mucho en el transcurso de 24 horas, pero sin embargo se pueden detectar todavía concentraciones plasmáticas al cabo de hasta 72 horas.

La ciclofosfámidas es inactiva en condiciones in vitro y es bioactivada en el organismo.

La semivida promedio de la ciclofosfámidas en el suero es en los adultos aproximadamente de 7 horas y en los niños de 4 horas. La ciclofosfámidas y sus metabolitos se eliminan en su mayor parte por vía renal.

Los niveles en sangre después de la aplicación intravenosa y de la administración oral son bioequivalentes.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a +25 °C.

La solución reconstituida se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores a su preparación (¡no almacenar a temperatura superior a +8 °C!).

Endoxan no se deben utilizar una vez pasada la fecha indicada en el envase.

Debido a la influencia de la temperatura durante el transporte o el almacenamiento de la sustancia seca del Endoxan, se puede producir la fusión de la sustancia activa, la ciclofosfámidas.

Los viales con sustancia fundida se diferencian con facilidad visualmente de los viales con la sustancia intacta. La ciclofosfámidas fundida aparece en los viales afectados como fase líquida transparente o amarillenta, o en forma de gotitas. Los viales con contenido fundido no se deben utilizar.

¡Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños!

Presentaciones

Viales de 200 mg 1 y 10
Viales de 500 mg 1
Viales de 1 g 1
Comprimidos 50, 200, 500, 1000

Envases clínicos

Estas presentaciones no están disponibles en todos los países.

Título del fabricante y de la autorización

de comercialización

Saxter Oncology GmbH
Daimlerstraße 40
60314 Frankfurt, Alemania
Teléfono: +49 69-9886 60 00

FOLLETO DE INFORMACION
AL PACIENTE

Baxter

Proyecto de prospecto
Por favor, lea con atención!

Baxter Oncology GmbH
60314 Frankfurt
Alemania

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento Control Nacional
Sección Registro

Endoxan®

Composición

Endoxan® 200 mg

1 vial de Endoxan 200 mg contiene:
213,8 mg de ciclofosfamida · 1 H₂O equivalentes a 200 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Endoxan® 500 mg

1 vial de Endoxan 500 mg contiene:
534,5 mg de ciclofosfamida · 1 H₂O equivalentes a 500 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Endoxan® 1 g

1 vial de Endoxan 1 g contiene:
1069,0 mg de ciclofosfamida · 1 H₂O equivalentes a 1000,0 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Endoxan®

1 comprimido con cubierta película de Endoxan contiene:

53,5 mg de ciclofosfamida · 1 H₂O equivalentes a 50 mg de ciclofosfamida anhidra como principio activo

Lista de excipientes

Carbonato cálcico, calcio monohidrógeno fosfato, sodio carmelosa, gelatina, glicerol, lactosa, almidón de maíz, estearato magnésico, macrogol, cera montal glicol, polisorbato, polividona, sacarosa, dióxido de silicona, talco, dióxido de titanio.

Forma farmacéutica

Endoxan® 200 mg / 500 mg / 1 g viales

Polvo para solución inyectable

Endoxan®

Comprimidos recubiertos para vía oral

Indicaciones terapéuticas

Endoxan se utiliza aisladamente o en combinación con otros citostáticos en el marco de un programa de poliquimioterapia:

Leucemias

Leucemias agudas y crónicas, linfáticas y mieloides

Linfomas malignos

Enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, plasmocitoma

Tumores sólidos malignos metastatizantes o no metastatizantes

carcinoma de ovario, carcinoma de testículo, carcinoma de mama, carcinoma microcítico bronquial, neuroblastoma, sarcoma de Ewing.

En las "enfermedades autoinmunes" progresivas

Como p. ej. artritis reumatoide, artropatía psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, vasculitis sistémicas (p. ej. con síndrome nefrótico), determinadas formas de glomerulonefritis (p. ej. con síndrome nefrótico), miastenia grave, anemia autoinmune hemolítica, enfermedades de aglutinación fría.

Tratamiento inmunosupresor en trasplantes de órganos.

Contraindicaciones

Endoxan no debe administrarse a pacientes con:

- hipersensibilidad conocida a la ciclofosfamida,
 - afectación grave de la función de la médula ósea (en especial en pacientes con tratamientos previos con citostáticos y/o radioterapia),
 - infección de la vejiga (cistitis)
 - impedimentos en el flujo urinario
 - infecciones activas
- durante el embarazo y la lactancia véase nota separada

Embarazo y lactancia

La ciclofosfamida puede producir daños genéticos en las mujeres y en los hombres.

En caso de existir una indicación vital para el tratamiento de una paciente, en el primer trimestre del embarazo es imprescindible llevar a cabo un asesoramiento médico para la posibilidad de una interrupción del embarazo.

Después del primer trimestre del embarazo, si no se puede aplazar la urgencia del tratamiento y existe el deseo de tener el hijo, se deberá realizar la quimioterapia habiendo explicado previamente que no se puede excluir la existencia de un riesgo aunque reducido de efecto teratogénico.

Las mujeres no deberían quedar embarazadas durante el tratamiento con Endoxan.

Si a pesar de todo se produce un embarazo durante el tratamiento, se debe recomendar el correspondiente asesoramiento genético.

Dado que la ciclofosfamida pasa a la leche materna, no se debe llevar a cabo la lactancia durante el tratamiento.

A los hombres que se deben tratar con Endoxan se les recomienda un asesoramiento sobre la conveniencia de realizar una conservación de esperma antes del inicio de la terapia.

La duración de las medidas contraceptivas después de finalizada la quimioterapia, en mujeres o en hombres, se debe regir según el pronóstico de la enfermedad básica y según el deseo de los padres por tener hijos.

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

Nº Ref:

20045/04

SECCION REGISTRO

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

Departamento de Control Nacional

Registro Nº

7-14350/04

02 DIC 2004

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar el tratamiento se deben excluir o solucionar los impedimentos del flujo urinario en las vías urinarias eficientes, las cistitis, así como las infecciones y los trastornos electrolíticos.

Endoxan, como todos los citostáticos en general, se debe utilizar con precaución en pacientes debilitados y ancianos, así como en los pacientes sometidos previamente a radioterapia.

También requiere especial precaución su uso en pacientes con sistema inmunitario debilitado, diabetes mellitus y enfermedades hepáticas o renales crónicas.

Si durante el tratamiento con Endoxan aparece una cistitis con micro- o macro-hematuria, se debe interrumpir la terapia hasta que se normalice la situación.

Durante el tratamiento se deben realizar controles leucocitarios con regularidad, durante el tratamiento inicial a intervalos de 5-7 días, si los valores son inferiores a 3000 por mm^3 a intervalos de 2 días y, en caso necesario, diariamente. Durante el tratamiento continuado bastan por lo general los controles a intervalos de unos 14 días. Si existen indicios de daños en la médula ósea, es aconsejable realizar también un control del cuadro hemático eritrocitario y de los trombocitos (véase 4.2). También se debe controlar periódicamente en el sedimento urinario la presencia de eritrocitos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En los pacientes tratados con ciclofosfamida, el médico deberá decidir en cada caso particular si desaconseja que participen de manera activa en la conducción de vehículos o que manejen máquinas, debido a los posibles efectos secundarios como náuseas y vómitos, y la posible debilidad circulatoria que pueden provocar.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La acción hipoglucemiante de los compuestos de sulfonilurea puede resultar intensificada, así como la acción mielosupresora en la administración simultánea con allopurinol o hidroclorotiazida.

En el tratamiento previo o simultáneo con fenobarbital, fenitoína, benzodiazepinas o hidrato de cloral, existe la posibilidad de inducción de enzimas hepáticas microsomales.

Si se realiza la vacunación antigripal durante la administración de inmunodepresores, se reduce la respuesta a la vacuna.

Si se administran simultáneamente relajantes musculares despolarizantes (p. ej. halogenuros de succinilcolina) se puede producir una apnea de larga duración debida a una reducción de la concentración de la pseudocolina-esterasa.

La administración simultánea de cloranfenicol tiene como efecto una prolongación del semiperíodo de la ciclofosfamida y un retardo de su metabolización.

Las antraciclinas y la pentostatina pueden incrementar la potencial cardiotoxicidad de la ciclofosfamida. También se acepta una intensificación de la acción cardiotóxica cuando ha habido un tratamiento previo con irradiación de la región cardíaca.

La administración simultánea de indometacina se debe realizar de forma muy cuidadosa, ya que se ha observado un caso de intoxicación hídrica aguda.

En general, debe prescindirse de las bebidas alcohólicas durante el tratamiento con ciclofosfamida.

Debido a que el pomelo contiene una sustancia que interfiere en la activación de la ciclofosfamida y consecuentemente en su eficacia, los pacientes deberán abstenerse de comer pomelos y de beber el zumo de dicha fruta.

Posología y forma de administración

La administración debe ser realizada exclusivamente por médicos o personal sanitario especializado y con experiencia oncológica.

La dosificación debe ser siempre individualizada.

Salvo otra prescripción, se recomiendan las siguientes dosificaciones:

Endoxan® de 200 mg, 500 mg, 1 g viales

- Como tratamiento continuado en adultos y niños, de 3 hasta 6 mg/kg de peso corporal diarios (equivalentes a 120 hasta 240 mg/m^2 de superficie corporal)
- Como tratamiento de intervalos, de 10 hasta 15 mg/kg (equivalentes a 400 hasta 600 mg/m^2 de superficie corporal) a intervalos de 2 hasta 5 días.
- Como tratamiento de intervalos a dosis elevadas p. ej. 20 hasta 40 mg/kg (equivalentes a 800 hasta 1600 mg/m^2 de superficie corporal) y dosis más elevadas (p. ej. para el acondicionamiento previo al trasplante de médula ósea) a intervalos de 21 hasta 28 días.

Preparación de la solución

Para preparar una solución inyectable, se disuelve la sustancia seca en la correspondiente cantidad de suero fisiológico:

Endoxan vial	200 mg	500 mg	1 g
Substancia seca, equivalente a	213,8 mg	534,5 mg	1069,0 mg
ciclofosfamida, anhidra	200 mg	500 mg	1 g
suero fisiológico	10 ml	25 ml	50 ml

La sustancia se disuelve con facilidad si se agita fuertemente el vial después de haber inyectado el disolvente. Si la disolución no ha sido total, será conveniente dejarla reposar unos minutos.

Esta solución es adecuada para la administración intravenosa, la cual se administrarán preferentemente como infusión gota a gota. Para la infusión intravenosa rápida, la solución de Endoxan preparada de la forma antes descrita se diluye p. ej. hasta 500 ml en solución Ringer, solución de cloruro sódico o dextrosa.

La infusión puede durar, según el volumen, entre 30 minutos y 2 horas.

Endoxan® comprimidos recubiertos

Para el tratamiento continuado se ingieren diariamente 1 - 4 grageas (50 - 200 mg), o incluso más según las indicaciones del facultativo.

Estas recomendaciones de dosificación son válidas principalmente para una terapia única con ciclofosfamida. En caso de combinación con otras sustancias quimioterapéuticas de toxicidad similar, puede resultar necesaria una reducción de las dosis o una prolongación de los intervalos exentos de tratamiento.

Directrices para la reducción de las dosis en caso de mielosupresión

Leucocitos/ml	Trombocitos/ μl	dosificación
>4000	>100 000	100 % de la dosis prevista
4000 - 2500	100 000 - 50 000	50 % de la dosis prevista
<2500	<50 000	aplazamiento hasta la normalización o la decisión individual

Recomendaciones para la regulación de las dosis en insuficiencia hepática o renal

La insuficiencia hepática o renal grave condicionan una reducción de las dosis. Si el valor sérico de bilirrubina es de 3,1 hasta 5 $\text{mg}/100 \text{ ml}$, es recomendable una reducción de la dosis del 25 %. Con una tasa de filtración glomerular inferior a 10 ml/minuto es recomendable una reducción del 50 % de la dosis. La Ciclofosfamida es dializable.

EPS 5638 0230 C95

Endoxan® de 200 mg, 500 mg, 1 g viales

La duración del tratamiento o de los intervalos entre las tandas, dependerá de las indicaciones, del plan de quimioterapia combinada utilizado, del estado del paciente y de la recuperación del hemograma.

Se debe prestar atención para realizar una hidratación adecuada así como a la administración del Uroprotector® Uromitexan®.

Endoxan®, comprimidos recubiertos

Se recomienda administrar Endoxan por la mañana, y tomar suficientes cantidades de líquido antes, durante o inmediatamente después de su administración. Es importante asegurar el vaciado vesical de forma periódica.

La duración del tratamiento o de los intervalos entre las tandas dependerá de la indicación, del esquema de quimioterapia combinada utilizado, de los parámetros analíticos, del estado del paciente y de la recuperación del hemograma.

Instrucciones de uso y manipulación y eliminación

La manipulación y preparación de citostáticos deberá siempre realizarse de acuerdo con las debidas precauciones de seguridad usadas en el manejo de agentes citotóxicos.

Sobredosis

Dado que no existe ningún antídoto específico para la ciclofosfamida, ésta se utilizará siempre con sumo cuidado. La ciclofosfamida es dializable. Por lo tanto está indicada una hemodíalisis rápida en el tratamiento de las sobredosificaciones o de las intoxicaciones accidentales o con fines de suicidio. A partir de la concentración de ciclofosfamida sin metabolizar presente en el dializado se calcula un aclaramiento de diálisis de 78 ml/min (el aclaramiento renal normal es aprox. de 5 - 11 ml/min). Un segundo grupo de trabajo encontró un valor de 194 ml/min. Al cabo de seis horas de diálisis se encontró en el dializado el 72 % de la dosis de ciclofosfamida aplicada. En caso de sobredosis se debe contar, entre otros, con una mielosupresión, especialmente una leucocitopenia. La gravedad y duración de la mielosupresión dependerá del grado de la sobredosis. Son necesarios frecuentes controles hemáticos y vigilancia del paciente. En caso de neutropenia se debe realizar una profilaxis infecciosa y en caso de infección una antibiosis adecuada. En caso de trombocitopenia se debe asegurar una sustitución de trombocitos adecuada a las necesidades. Para evitar las manifestaciones urotóxicas es imprescindible realizar una prevención de la cistitis con Uromitexan® (Mesna).

Precaución

En caso de extravasación paravenosa accidental de una solución de ciclofosfamida reconstituida según las instrucciones, no suele existir peligro de que se produzca una lesión tisular causada por el citostático, ya que este peligro aparece principalmente después de la activación biológica de la ciclofosfamida en el hígado.

No obstante si se produce una paravasación se debe interrumpir inmediatamente la infusión, aspirar el líquido paravasado sin cambiar la posición de la aguja, enjuagar seguidamente con solución salina y mantener en reposo la extremidad.

Reacciones adversas

En el tratamiento con Endoxan se pueden presentar, en relación dosis-dependiente, los siguientes efectos secundarios, reversibles en la mayoría de los casos:

Sangre y médula ósea

Dependiendo de las dosis aplicadas, puede producirse mielosupresión con diversos grados de severidad, la cual se expresa como leucocitopenia, trombocitopenia y anemia. A menudo cabe esperar una leucopenia y con ella, el peligro de infecciones secundarias (que en ocasiones pueden poner en peligro la vida del paciente), las cuales evolucionan con fiebre, como asimismo una trombocitopenia que aumenta el riesgo de hemorragia. Por regla general, las cifras más bajas de leucocitos y trombocitos se observan durante la 1ª y la 2ª semanas después del inicio del tratamiento y los valores se recuperan dentro de las 3 a 4 semanas después de aquél. Generalmente la anemia se desarrolla después de algunos ciclos de tratamiento. En los pacientes tratados previamente con quimioterapia o con radioterapia, como también en aquéllos cuya función renal se encuentra reducida, debe preverse una mielosupresión más intensa.

En el tratamiento combinado con otros medicamentos mielosupresores se tendrá que realizar en caso necesario un ajuste de la dosis. Remítase a las tablas de referencia para la adaptación de la dosis de los citostáticos en relación a los valores del cuadro hemático al inicio del ciclo y la dosificación de los citostáticos adaptada al nadir.

Tracto gastrointestinal

Las molestias gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos son efectos laterales dependientes de la dosis. Las formas moderadas a severas ocurren aproximadamente en 50 % de los pacientes. Más raramente se produce anorexia, diarrea, estreñimiento y condiciones inflamatorias de la mucosa (mucositis), tales como estomatitis y ulceraciones. Se han constatado casos aislados de colitis hemorrágica.

Riñón y tracto urogenital

La ciclofosfamida y sus metabolitos, al ser eliminados por la orina producen alteraciones en el tracto urogenital eferente y especialmente en la vejiga. Es frecuente la aparición de cistitis hemorrágica, microhematuria y macrohematuria debidas a la administración de Endoxan, las cuales requiere una interrupción del tratamiento. La cistitis es primero abacteriana pero se puede producir una invasión secundaria de gérmenes. Se han constatado casos aislados de cistitis hemorrágica con resultado de muerte. También se han observado esporádicamente edema de la pared vesical, hemorragias subroteliales, inflamaciones intersticiales con fibrosis, así como posible rigidez de la pared vesical.

Ocasionalmente aparecen lesiones renales (en especial cuando existe previamente disfunción renal) tras dosis elevadas.

Precaución:

La administración de Uromitexan® o una hidratación intensa pueden disminuir considerablemente la frecuencia y el grado de intensidad de los efectos urotóxicos mencionados.

Sistema genital y reproductor

Debido al mecanismo de acción antialquilante, la ciclofosfamida debe contarse de partida con la posibilidad de que cause trastornos, en parte irreversibles, de la espermatogénesis, que se manifiestan como una azoospermia u oligospermia de larga duración. Más raro es la alteración de la ovulación, la cual en ocasiones puede asumir una evolución irreversible, con amenorrea, y con una disminución del nivel sérico de hormonas sexuales femeninas.

Hígado

Se ha observado raramente trastornos de la función hepática que se exteriorizan como un aumento de los valores de los análisis de laboratorio correspondientes (SGOT, SGPT, gamma-GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

El síndrome Venoso Oclusivo aparece en alrededor del 15 - 50 % de pacientes tratadas con altas dosis de Ciclofosfamida junto con Busulfán o tras irradiación corporal total en preparación al trasplante de médula ósea. Por contra, el síndrome Venoso Oclusivo aparece raramente en pacientes con anemia aplásica que reciben altas dosis de Ciclofosfamida sola. Este síndrome aparece entre la 1 y 3 semana tras el tratamiento y se manifiesta con aumento súbito del peso, hepatomegalia, ascitis e hiperbilirrubinemia. También puede aparecer encefalopatía hepática.

Se conocen determinados factores de riesgo para desarrollar el síndrome Venoso Oclusivo como disfunciones hepáticas previas, o tratamientos hepatotóxicos previos con altas dosis y especialmente cuando incluyen Busulfán.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Sistema cardiovascular y respiratorio

En casos aislados, puede desarrollarse pneumonitis, pneumonia intersticial hasta fibrosis pulmonar intersticial crónica. Existen publicaciones que refieren de la aparición de una miocardiopatía secundaria inducida por los citostáticos, la cual puede darse a conocer en forma de arritmias, alteraciones electrocardiográficas y FEVI (infarto de miocardio), especialmente después de la administración de dosis altas de ciclofosfamida (120 a 140 mg/kg de peso corporal). Existen además indicaciones de un efecto cardiotóxico intensificado de la ciclofosfamida en casos de irradiación previa de la región cardíaca y cuando se administra adicionalmente antraciclinas y pentostatina a los pacientes. En este contexto es necesario enfatizar la importancia de efectuar controles regulares de los electrolitos plasmáticos y advertir sobre el cuidado que ha de tenerse en los pacientes que padecen enfermedades cardíacas previas.

Segundos tumores

Como ocurre generalmente en el tratamiento con citostáticos, en la administración de ciclofosfamida también existe el peligro de que aparezcan segundos tumores o sus fases previas como secuela tardía del tratamiento. Existe un riesgo incrementado p. ej. de desarrollar carcinomas en las vías urinarias así como de alteraciones mielodisplásicas hasta llegar a la leucemia aguda. En caso de carcinomas de vejiga se puede reducir considerablemente el riesgo mediante la adecuada administración de Uromitexan®, tal como han podido demostrar los ensayos realizados en animales.

Otros efectos secundarios

La frecuente pérdida del cabello es por lo general reversible. Se han constatado alteraciones de pigmentación en las palmas de las manos, uñas y plantas de los pies.

Además se han observado los siguientes efectos secundarios:

- SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH, síndrome de Schwartz-Bartter) con hiponatremia y retención hídrica
- inflamaciones de piel y mucosas
- reacciones de hipersensibilidad acompañadas de fiebre, que en casos aislados pueden llegar hasta el shock
- estados pasajeros de visión borrosa y episodios de vértigo.
- En casos aislados pancreatitis aguda
- En muy raros casos (<0.01%) se han observado reacciones cutáneas severas como por ejemplo el Syndrome Stevens Johnson o necrosis epidérmica tóxica.

Precauciones:

Ciertas complicaciones, como tromboembolismo, DIC (coagulación intravascular diseminada) o síndrome urémico hemolítico (HUS), pueden ser inducidas por la enfermedad subyacente, pero pueden producirse con mayor frecuencia bajo quimioterapia que incluya Endoxan.

Se deben administrar antieméticos de forma profiláctica, así como realizar un escrupuloso cuidado de la boca.

Durante el tratamiento se deben realizar periódicamente hemogramas. En el tratamiento inicial cada 5-7 días, con valores inferiores a 3000 por mm³ a intervalos de 2 días, y en caso necesario, diariamente. En el tratamiento continuado bastan por lo general controles cada 14 días aproximadamente. También se debe controlar periódicamente la presencia de eritrocitos en el sedimento urinario.

Incompatibilidades

La estabilidad de la ciclofosfamida puede resultar limitada en las soluciones que contengan alcohol bencílico.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

La ciclofosfamida es un citostático del grupo de las oxazafosforinas. Químicamente está emparentada con la mostaza nitrogenada. La ciclofosfamida es inactiva in vitro, y es activada in vivo principalmente en el hígado por enzimas microsomiales convirtiéndose en 4-hidroxíciclofosfamida, la cual se encuentra en equilibrio con su aldofosfamida tautómera. La acción citostática de la ciclofosfamida se basa en una interacción de sus metabolitos alquilantes con el ADN. Como consecuencia de la alquilación se producen roturas y reticulaciones de las hebras de ADN o reticulaciones ADN-proteínas ("cross-links"). En el ciclo celular se hace más lento el paso por la fase G2. La acción citostática no es específica de la fase del ciclo celular, pero sí que es específica del ciclo celular.

No se debe descartar la posibilidad de una resistencia cruzada, sobre todo con citostáticos emparentados estructuralmente como, por ejemplo, la ifosfamida, y otros alquilantes.

Propiedades farmacocinéticas

La ciclofosfamida es absorbida casi por completo en el tracto gastrointestinal. En el hombre, después de la administración intravenosa de una dosis única de ciclofosfamida marcada radioactivamente, la concentración plasmática de la sustancia y sus metabolitos desciende mucho en el transcurso de 24 horas, pero sin embargo se pueden detectar todavía concentraciones plasmáticas al cabo de hasta 72 horas.

La ciclofosfamida es inactiva en condiciones in vitro y es bioactivada en el organismo.

La semivida promedio de la ciclofosfamida en el suero es en los adultos aproximadamente de 7 horas y en los niños de 4 horas. La ciclofosfamida y sus metabolitos se eliminan en su mayor parte por vía renal.

Los niveles en sangre después de la aplicación intravenosa y de la administración oral son bioequivalentes.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a +25 °C.

La solución reconstituida se debe utilizar dentro de las 24 horas posteriores a su preparación (¡no almacenar a temperatura superior a +8 °C!).

Endoxan no se deben utilizar una vez pasada la fecha indicada en el envase.

Debido a la influencia de la temperatura durante el transporte o el almacenamiento de la sustancia seca del Endoxan, se puede producir la fusión de la sustancia activa, la ciclofosfamida.

Los viales con sustancia fundida se diferencian con facilidad visualmente de los viales con la sustancia intacta. La ciclofosfamida fundida aparece en los viales afectados como fase líquida transparente o amarillenta, o en forma de gotitas. Los viales con contenido fundido no se deben utilizar.

¡Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños!

Presentaciones

Viales de 200 mg 1 y 10
Viales de 500 mg 1
Viales de 1 g 1

Comprimidos 50, 200, 500, 1000

Envases clínicos

Estas presentaciones no están disponibles en todos los países.

Titular del fabricante y de la autorización de comercialización

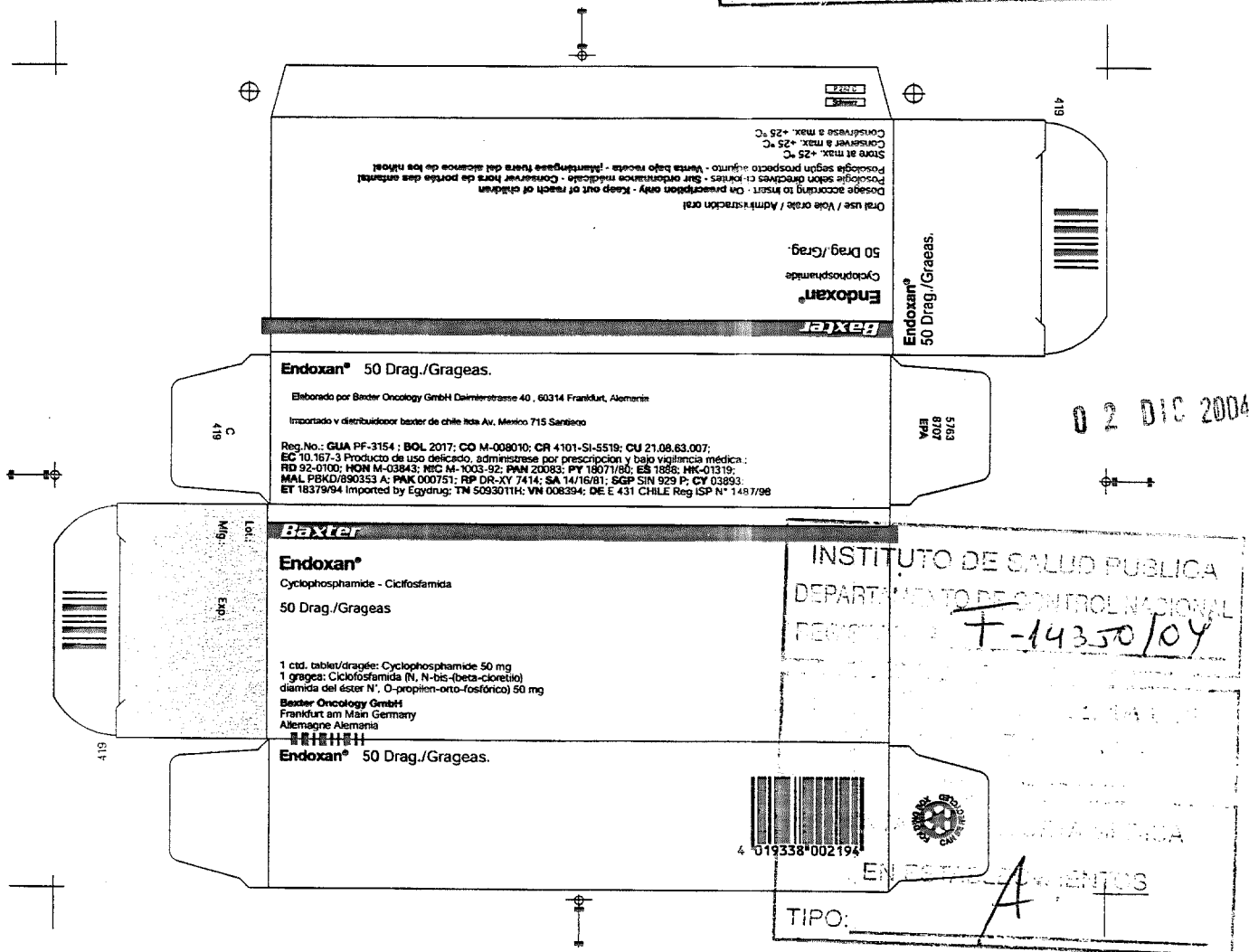
Baxter Oncology GmbH
Daimierstraße 40
60314 Frankfurt, Alemania
Teléfono: ++49 69-9586 60 00

Fecha de la última revisión del texto
Mayo de 2002

¡PRODUCTO PARA EL FORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

PROYECTO ROTULADO GRAFICO DE
ENDOXAN 50 MG
GRAGEAS

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento Control Nacional
Sección Registro



Baxter: 5763 8707
Exportación general / Export allgemein (EPA)
Fecha/Datum: 17.07.2002
terminar / eliminar:
según instrucción del dpto. Customer-Service-Center de Baxter Oncology GmbH
aufbrauchen / vernichten:
entspr. Vorgaben der Baxter Customer-Service-Center
Colores:
Negro
1. tira de colores: azul Pantone 287 C
Formato: 55 x 35 x 140 mm
Farben:
Schwarz
1. Farbstreifen: Blau Pantone 287 C
Stanzgröße: 55 x 35 x 140 mm

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
Nº Ref: 20045/04
SECCION REGISTRO

Folienbreite 142 mm

Ablaufrichtung

02 DEC 2004

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL

F-14350 04

EN ABAJO REDETA MEDICA
EN ESTABLECIMIENTOS

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
Nº Ref: 20045/04
SECCION REGISTRO

Registro ISP N°:

Baxter: 5363 8205
Exportación general / Export allgemein (EPA)
Fecha/Datum: 17.07.2002
terminar / eliminar:
según instrucción del dpto. Customer-Service-Center de Baxter
aufbrechen / vernichten:
entp. Vorgaben der Baxter Customer-Service-Center

Coleores:	Farbe:
Negro	Schwarz

Largura: 142 mm	Bahnlänge: 142 mm
------------------------	--------------------------