

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                              |                                                                      |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                  | CICLOFOSFAMIDA 200 mg                                                |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                   | Polvo estéril para inyección IM, IP, IV, intrapleurale e infusión IV |
| <b>Fortaleza:</b>                            | 200 mg                                                               |
| <b>Presentación:</b>                         | Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.                             |
| <b>Titular del Registro Sanitario, país:</b> | ALFARMAS.A., Ciudad de Panamá, Panamá.                               |
| <b>Fabricante, país:</b>                     | KOREA UNITED PHARM. INC., Sejong-Si, República de Corea.             |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>         | M-11-029-L01                                                         |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                 | 29 de octubre de 2011.                                               |
| <b>Composición:</b>                          |                                                                      |
| Cada bulbo contiene:                         |                                                                      |
| Ciclofosfamida anhidra                       | 200,0 mg                                                             |
| Cloruro de sodio                             |                                                                      |
| <b>Plazo de validez:</b>                     | 36 meses                                                             |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>        | Almacenar por debajo de 30 °C.                                       |

### Indicaciones terapéuticas:

Linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, neuroblastoma, adenocarcinoma ovárico, retinoblastoma y carcinoma mamario.

### Contraindicaciones:

Pacientes bajo terapia con pentostatina.

Pacientes con infección como complicación

Pacientes con la función medular ósea severamente deprimida.

Pacientes con cistitis.

Pacientes con obstrucción urinaria.

Pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco.

Pacientes con trastornos hepáticos severos.

Pacientes con trastornos renales severos.

Pacientes embarazadas o durante la lactancia.

**Precauciones:**

Pacientes con trastornos de la función hepática.

Pacientes con trastornos de la función renal.

Pacientes con depresión medular ósea.

Pacientes con infección como complicación

Pacientes con varicela.

Ancianos y niños

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se ha reportado muerte por cardiotoxicidad debida a la administración concomitante de ciclofosfamida y pentostatina. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de ciclofosfamida y pentostatina.

**USO EN NIÑOS Y EN ANCIANOS**

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de ciclofosfamida en infantes con bajo peso al nacer, infantes recién nacidos y niños.

En ancianos debe administrarse estableciendo un monitoreo constante, con intervalos y ajustes de dosis. Debido a que la función fisiológica disminuye con la edad, pueden manifestarse fácilmente efectos adversos.

**Efectos indeseables:**

Toxicidad Cardíaca: Aunque se han reportado algunos casos de disfunción cardíaca después del uso de las dosis recomendadas de ciclofosfamida, no se ha establecido una relación causal.

Se ha observado cardiotoxicidad en algunos pacientes que se encontraban recibiendo dosis elevadas de ciclofosfamida (120 – 270 mg/kg) administrados en un período de varios días, generalmente como parte de un regimen antineoplásico intensivo multifármaco o en combinación con procedimientos de transplante.

En algunos casos, con altas dosis de ciclofosfamida, ha ocurrido fallo cardíaco congestivo severo, algunas veces fatal, pocos días después de de la primera dosis de ciclofosfamida.

El examen histopatológico demostró fundamentalmente miocarditis hemorrágica. No aparecieron anormalidades cardíacas residuales, evidenciadas por electrocardiogramas o ecocardiogramas, en pacientes que sobrevivieron a episodios de toxicidad cardíaca asociada con dosis elevadas de ciclofosfamida.

Se ha reportado que la ciclofosfamida potencia la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina.

Malignidades secundarias: En algunos pacientes tratados con ciclofosfamida sola o asociada con otros fármacos antineoplásicos y/o modalidades, se han desarrollado malignidades secundarias. Las más frecuentes han sido malignidades de la vejiga urinaria, mieloproliferativas o linfoproliferativas.

Las malignidades secundarias se han detectado más frecuentemente en pacientes tratados para malignidades mieloproliferativas primarias o malignidades linfoproliferativas o enfermedad no maligna en la cual se estime que estén involucrados procesos inmunes patológicos.

Las malignidades secundarias de la vejiga urinaria generalmente han ocurrido en pacientes que han presentado previamente cistitis hemorrágica.

Aunque no se haya establecido con claridad la relación entre el fármaco y la malignidad en el paciente, la posibilidad de que la ciclofosfamida induzca malignidades se conoce por datos confiables, por lo tanto, esta posibilidad debe considerarse al evaluar el riesgo-beneficio para el uso del fármaco.

Hematopoyético: La leucopenia se utiliza como una guía para el efecto esperado y el tratamiento. En algunos pacientes pueden aparecer trombocitopenia y anemia, los cuales ocurren reversiblemente.

Tracto gastrointestinal: Anorexia, náusea y vómito están generalmente asociados a la susceptibilidad individual al fármaco, así como a la dosis de ciclofosfamida.

Durante la terapia se han reportado ulceración de la mucosa oral, ictericia y colitis hemorrágica.

Sistema urinario: En los pacientes tratados con ciclofosfamida se puede desarrollar cistitis hemorrágica, la cual se considera asociada al metabolito urinario.

Se ha reportado cistitis no hemorrágica y fibrosis de la vejiga urinaria relacionadas con la administración de ciclofosfamida y en la orina han aparecido células epiteliales atípicas de la vejiga urinaria.

La ingesta de agua suficiente y la aceleración frecuente de la orina previene la cistitis y, aunque ésto ocurra, de forma general no tiene qué discontinuarse la administración.

La hematuria generalmente se resuelve a los pocos días de haberse detenido el tratamiento con ciclofosfamida, aunque puede persistir durante varios meses. En casos severos puede requerirse la administración de un suplemento de sangre. Los casos prolongados se tratan satisfactoriamente mediante electrocauterización de las áreas telangietásicas de la vejiga urinaria, desviación del flujo de orina o criocirugía.

Se ha reportado toxicidad renal tal como sangramiento, aglomerado en la pelvis renal.

En los pacientes tratados con el fármaco se ha reportado supresión gonadal relacionada con la dosis y la duración de la terapia. Se puede presentar amenorrea o espermatismo que pueden reversibles, por lo tanto, estas reacciones deben considerarse.

Se ha informado fibrosis ovárica después de la administración de ciclofosfamida.

Piel: En pacientes bajo terapia frecuente con ciclofosfamida puede ocurrir alopecia. Es de esperar que el cabello crezca nuevamente después del tratamiento con el fármaco o durante el tratamiento, aunque puede ser diferente en textura y color.

Pueden presentarse pigmentación de la piel y cambios en las uñas. Puede ocurrir dermatitis general.

Pueden ocurrir necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson. Si ocurriera el síndrome, debe discontinuarse la administración y establecerse la terapia adecuada.

Sistema respiratorio: En pacientes bajo terapia con dosis elevadas de ciclofosfamida durante períodos largos se ha reportado fibrosis pulmonar intersticial.

Shock, anafilaxia: Puede ocurrir shock o anafilaxia. En caso de disminución de la presión sanguínea, disnea, sibilancia, urticaria o disestesia debe interrumpirse la terapia y establecerse el tratamiento apropiado.

### **Posología y modo de administración:**

Este fármaco debe emplearse bajo constante supervisión de médicos experimentados, debido a que la terapia conjunta con otros agentes antineoplásicos puede dar como resultado riesgos potenciales y complicaciones fatales.

El fármaco se utiliza para reducción continua o inducción-reducción de la enfermedad.

Dosis de inducción

El ciclo inicial de ciclofosfamida para pacientes que no presenten deficiencia hematológica generalmente consiste en 1,600 – 2,000 mg/m<sup>2</sup>/día o 400 a 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en dosis divididas durante un período de 2 a 5 días.

Para el tratamiento de pacientes que estuvieron previamente bajo terapia con rayos-X o agentes antineoplásicos que pudieran disminuir la función medular ósea marcadamente, como los fármacos citotóxicos, y en pacientes cuya médula ósea esté infiltrada por el tumor, la dosis recomendada es ½ - ⅓ de la dosis inicial.

Aunque pudiera ocurrir leucopenia, relacionada con la dosis anterior, ésta generalmente desaparece de 7 - 10 días después de la administración. El conteo de células blancas sanguíneas debe monitorearse durante la inducción.

#### Dosis de mantenimiento

La dosis recomendada para retardar o suprimir el crecimiento del tumor es la siguiente:

(1) 400 – 600 mg/m<sup>2</sup>/día administrados cada 7 a 10 días por vía intravenosa.

(2) 120 – 200 mg/m<sup>2</sup>/día dos veces a la semana por vía intravenosa.

De forma general es aconsejable administrar la mayor dosis de mantenimiento que pueda ser tolerada razonablemente por el paciente, a no ser que la enfermedad sea inusualmente sensible a la ciclofosfamida.

La medición del conteo total de células blancas sanguíneas es una buena guía para mantener el control de la dosis. Si disminuye el conteo total de células blancas sanguíneas a 2,000/mm<sup>3</sup> o el conteo de granulocitos a 1,000/mm<sup>3</sup>, lo cual se desarrolla comúnmente en los pacientes, el fármaco puede utilizarse sin riesgo de infecciones serias u otras complicaciones.

#### PRECAUCIONES PARA SU APLICACIÓN

Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas materiales y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

Para preparar una solución isotónica se añade a la sustancia seca agua para inyección (incluyendo agente isotónico) o salina fisiológica (excluyendo agente isotónico).

Para reconstituir el producto utilizar la cantidad de diluyente que se muestra a continuación. (Concentración final = 20 mg/ml).

|                                            |        |        |        |         |
|--------------------------------------------|--------|--------|--------|---------|
| Ciclofosfamida Anhidra                     | 100 mg | 200 mg | 500 mg | 1000 mg |
| Salina Fisiológica/<br>Agua para Inyección | 5 ml   | 10 ml  | 25 ml  | 50 ml   |

Las soluciones de Ciclofosfamida Inyección pueden inyectarse por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intrapleural o por infusión intravenosa en los siguientes diluyentes:

Diluyentes: Dextrosa Inyección (dextrosa 5 %); Dextrosa y Cloruro de sodio Inyección (dextrosa 5 % y cloruro de sodio estéril 0.9 %); Dextrosa 5 % y Ringer Inyección; Ringer Lactato Inyección; Cloruro de sodio Inyección (cloruro de sodio estéril 0.45 %); Lactato de sodio Inyección (lactato de sodio 1/6 molar).

Ciclofosfamida Inyección reconstituida no contiene ningún preservante antimicrobiano y, por lo tanto, debe tenerse cuidado en mantener la esterilidad de las soluciones preparadas. La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente, no excediendo 6 horas y almacenada a una temperatura no superior a 8 °C.

Almacenar los bulbos por debajo de 25 °C durante el transporte y almacenamiento, la influencia de la temperatura puede fundir el ingrediente activo, ciclofosfamida. Los bulbos que contienen el ingrediente activo fundido pueden diferenciarse visualmente. La ciclofosfamida fundida es un líquido viscoso claro o amarillento, generalmente como una fase aglutinada o como goticas, en el bulbo afectado. No utilice los bulbos de ciclofosfamida que estén fundidos.

## OTRAS

En pacientes que reciben ciclofosfamida durante períodos de tiempo largo se han reportado leucemia aguda, tumor de la vejiga urinaria, linfoma maligno, tumor pálvico renal y uretral. Estudios sobre la administración intraperitoneal o intravenosa en ratas e intraperitoneal o hipodérmica en ratones, han demostrado la aparición de tumores en varios órganos internos.

Toxicidad aguda: Comparado con otros citostáticos, la toxicidad aguda de la ciclofosfamida es relativamente baja. Esto se ha probado con experimentos en ratones, cobayos, conejos y perros. Después de una inyección i.v. única, la LD50 en rata fue de unos 160 mg/kg. En el ratón y en cobayo 400 mg/kg. En el conejo 130 mg/kg y en perro 40 mg/kg.

Toxicidad crónica: La administración crónica de dosis tóxicas tiende a formar lesiones hepáticas manifestadas como degeneración grasa seguida por necrosis. La mucosa intestinal no se afectó. El umbral para efectos hepatotóxicos en el conejo fue de 100 mg/kg y en el perro 10 mg/kg.

En experimentos animales, ciclofosfamida y sus metabolitos exhiben efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El efecto de disminución de la glucosa de las sulfanil ureas puede intensificarse, así como la acción mielosupresora, cuando se administran conjuntamente alopurinol e hidroclorotiazida.

El tratamiento previo o concomitante de fenobarbital, fenitoína, benzodiazepinas o hidrato de cloral involucra la posibilidad de inducción de enzimas microsomales hepáticas.

Debido a que la ciclofosfamida muestra efectos inmunosupresores, es de esperar que el paciente presente una respuesta disminuida a cualquier vacunación; la inyección con vacunas activadas debe acompañarse por una inyección inductora de vacunas.

La vacunación concomitante con vacunas de la influenza y la administración de agentes inmunosupresores da lugar a una reducción de la respuesta a las vacunas.

Si se aplican conjuntamente relajantes musculares despolarizantes (por ej. succinilcolina) puede resultar una apnea prolongada, resultado de una reducción en la concentración de pseudocolinesterasa.

La administración concomitante de cloranfenicol tiende a prolongar la vida media de la ciclofosfamida y a retardar la metabolización.

El jugo de toronjas contiene un compuesto que puede reducir la activación de la ciclofosfamida y, por lo tanto, su eficacia. El paciente no debe ingerir toronjas o bebidas que contengan jugo de toronjas.

El tratamiento con antraciclinas y pentostatina puede intensificar el potencial cardiotoxico de la ciclofosfamida. También se asume que ocurra una intensificación del potencial cardiotoxico después de radioterapia previa en la región cardíaca.

La administración concomitante de indometacina debe realizarse cuidadosamente, debido a la ocurrencia de intoxicación aguda por agua reportada en un solo caso.

Probenecida o Sulfipirazona: Ciclofosfamida puede elevar la concentración de ácido úrico en sangre. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de agentes antigota para controlar la

hiperuricemia y la gota. Los agentes uricosúricos antigota pueden incrementar el riesgo de nefropatía ácido úrica.

Depresores de la médula ósea diferentes a la terapia por radiación: Puede ocurrir depresión medular ósea aditiva. Puede requerirse reducción de la dosis cuando se utilizan dos o más depresores de la médula ósea, incluyendo radiación, ya sea de forma conjunta o consecutivamente.

Cocaína: La inhibición de la colinesterasa por la ciclofosfamida, reduce o demora el metabolismo de la cocaína, de esta forma incrementa y/o prolonga sus efectos aumentando el riesgo de toxicidad.

Citarabina: Se ha reportado que el uso conjunto de altas dosis de citarabina con ciclofosfamida, para la preparación de trasplante de médula ósea, da como resultado un incremento de cardiomiopatía y muerte subsecuente. Otros inmunosupresores, tales como Azatioprina, clorambucilo, corticosteroides, glucocorticoides, ciclosporina, mercaptopurina, muromonab-CD3, utilizados conjuntamente con ciclofosfamida, pueden incrementar el riesgo de infección y desarrollo de neoplasma.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

En estudios con animales, se observó que ciclofosfamida puede provocar teratogénesis o ser absorbida por el feto.

En el embarazo inicial, el fármaco solamente debe utilizarse si el beneficio esperado sobrepasa los riesgos potenciales.

Los pacientes con posibilidades de ser padres deben estar informados del potencial mutagénico de este fármaco y tomar las medidas anticonceptivas adecuadas.

Ciclofosfamida se excreta en la leche materna. La lactancia debe discontinuarse antes de iniciar la terapia con el fármaco.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

No se conoce ningún antídoto específico para la ciclofosfamida. La sobredosis debe manejarse con medidas de soporte generales.

Debido a que no se conoce ningún antídoto específico para la ciclofosfamida, se recomienda gran precaución cada vez que se utilice. Ciclofosfamida puede dializarse. Por lo tanto, se indica una hemodiálisis rápida cuando se trate cualquier sobredosis suicida, accidental o una intoxicación. Se calculó un aclaramiento por diálisis de 78 ml/min a partir de concentraciones no metabolizadas de ciclofosfamida en el dializado (el aclaramiento renal normal es de cerca de 5-11 ml/min). Un segundo grupo de trabajo reportó un valor de 194 ml/min. Después de 6 horas de diálisis, se encontró en el dializado 72 % de la dosis de ciclofosfamida administrada. En el caso de sobredosis debe esperarse mielosupresión, mayormente leucocitopenia, entre otras reacciones. La severidad y duración de la mielosupresión dependen del grado de la sobredosis. Son necesarios chequeos frecuentes del conteo sanguíneo y monitoreo del paciente. Si se desarrolla neutropenia, debe administrarse profilaxis para infección y deben tratarse las infecciones de forma adecuada con antibióticos. Si se desarrolla trombocitopenia, debe asegurarse el reemplazo de los trombocitos de acuerdo con las necesidades. Es esencial que se considere la profilaxis de la cistitis con Mesna para evitar cualquier efecto urotóxico.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01AA01

Grupo farmacoterapéutico: L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01-Agentes antineoplásicos, L01A-Agentes alquilantes, L01AA-Análogos de la mostaza nitrogenada

Después de su conversión a metabolitos activos en el hígado, la ciclofosfamida, como agente alquilante, interfiere en la replicación del DNA y en la transcripción del RNA, dando como resultado la disrupción de la función de los ácidos nucleicos. La droga exhibe propiedades fosforilativas que aumentan su citotoxicidad. La ciclofosfamida también posee una potente actividad inmuno supresora.

Farmacología clínica:

La ciclofosfamida es biotransformada fundamentalmente en el hígado a metabolitos alquilantes por una función que involucra al sistema microsoma-oxidasa. Estos metabolitos interfieren con el crecimiento de proliferación rápida de las células malignas susceptibles. Se piensa que el mecanismo de acción involucra un entrecruzamiento con el DNA celular del tumor.

La ciclofosfamida es bien absorbida después de la administración oral presentando una biodisponibilidad mayor del 75%. La droga inalterada tiene una vida media de eliminación de 3 a 12 horas. Primeramente se elimina en forma de metabolitos, pero del 5% al 25% de la dosis se excreta inalterada por la orina. En la orina y en el plasma se han identificado varios metabolitos citotóxicos y no citotóxicos. Las concentraciones de los metabolitos alcanzan un máximo en plasma de 2 a 3 horas después de una dosis intravenosa. La cantidad de proteínas plasmáticas unidas a la droga inalterada es baja pero algunos metabolitos se unen en más del 60%. No se ha demostrado que un metabolito único sea el responsable de los efectos terapéuticos o citotóxicos de la ciclofosfamida. Sin embargo, se han observado niveles elevados de metabolitos de la ciclofosfamida en pacientes con daño renal, el incremento de la toxicidad clínica de tales pacientes no ha sido demostrado

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Absorción:

La ciclofosfamida se absorbe bien después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 hora, aproximadamente.

Distribución:

La ciclofosfamida y sus metabolitos parecen distribuirse a través de todo el cuerpo, incluyendo el cerebro y el CSF, pero probablemente no en concentraciones suficientes para tratar la leucemia meníngea. Se asume que la ciclofosfamida atraviesa la placenta. La droga se distribuye en la leche.

Aunque no se ha demostrado "in vitro" la unión de la ciclofosfamida a las proteínas plasmáticas, "in vivo" generalmente se reportan valores de 0 – 10% reportándose en un estudio, un valor alto de 56% de unión proteica para metabolitos alquilantes.

Eliminación:

Se ha reportado que la vida media en suero, después de la administración IV de ciclofosfamida, es de 4,0 – 6,5 horas; sin embargo, la droga y/o sus metabolitos pueden detectarse en el suero después de 72 horas de su administración.

La ciclofosfamida se metaboliza en el hígado por la función enzimática mezclada del sistema oxidasa de los microsomas hepáticos a 4-hidroxiciclofosfamida, la cual está en equilibrio con la aldofosfamida, el tautómero acíclico; la 4-hidroxiciclofosfamida puede ser metabolizada enzimáticamente a 4-cetociclofosfamida y la aldofosfamida puede ser enzimáticamente metabolizada a carboxifosfamida, mostaza fosforamina y acroleína. Algunos autores creen que la mostaza fosforamina y la acroleína son responsables de las propiedades citotóxicas de la droga y que la 4-cetociclofosfamida y la carboxifosfamida no poseen actividad biológica sustancial. Sin embargo, existen controversias relacionadas con la toxicidad de la 4-cetociclofosfamida.

La ciclofosfamida y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina, un 36 – 99% de la dosis se elimina en 48 horas; de la cantidad excretada, aproximadamente el 30% está inalterada.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Ciclofosfamida es extremadamente tóxica y debe manipularse con cuidado. Debe evitarse el contacto con la piel y membranas mucosas, especialmente los ojos. Si ocurre contacto accidental con la piel o mucosas se debe irrigar copiosamente con agua durante 15 minutos y consultar inmediatamente con el médico.

Para minimizar el riesgo de exposición dérmica usar siempre guantes impermeables cuando se manipulen los bulbos que contengan ciclofosfamida. Deben considerarse todos los procedimientos estándares aplicables a la manipulación apropiada de agentes anticancerígenos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 30 de septiembre de 2021.