



RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CICLOFOSFAMIDA
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV, infusión IV
Fortaleza:	1000,0 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., República de Panamá.
Fabricante, país:	BDR Pharmaceuticals International Pvt. Ltd., India.
Número de Registro Sanitario:	M-10-110-L01
Fecha de Inscripción:	24 de junio de 2010.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Ciclofosfamida (eq. a 1071 mg de monohidrato de ciclofosfamida)	1000,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas.

Constituyen 4 grupos. Hemoblastosis, tumores linforreticulares, paraproteinemias, leucemias linfáticas y mieloides, particularmente crónicas, linfogranulomatosis, linfosarcoma, reticulosarcoma, enfermedad de Waldenström y plasmocitoma. Tumores con crecimiento diseminado: particularmente carcinoma de ovarios, de mamas, bronquial con células pequeñas, neuroblastoma, seminoma y sarcoma de Ewing. Terapia adicional en el posoperatorio: especialmente en tumores quimiosensibles que presuntamente han sobrepasado los límites locales y que a pesar de la cirugía tienen un mal pronóstico.

Enfermedades por autoinmunidad: especialmente poliartritis crónica, artropatía psoriásica, LES, anemia autoinmune hemolítica y síndrome nefrótico; se emplea solo en indicación vital o cuando exista el peligro de un padecimiento crónico, cuando ha fracasado la terapia convencional. Se utiliza con frecuencia en combinación con otros agentes.

Contraindicaciones:

No se debe administrar en los casos de hipersensibilidad conocida a la Ciclofosfamida, depresión severa de la médula ósea, en el primer trimestre del embarazo y en la segunda mitad del embarazo, excepto en aquellos casos que su uso sea mandatorio.

Precauciones:

Generales: Se debe poner atención especial al posible desarrollo de toxicidad en pacientes que están siendo tratados con Ciclofosfamida si alguna de las condiciones siguientes están presentes: leucopenia, trombocitopenia, infiltración de la célula tumoral en la médula ósea, tratamiento previo con radiaciones, tratamiento previo con otros agentes citotóxicos, insuficiencia hepática o insuficiencia renal.

Pruebas de laboratorio: Durante el tratamiento, el perfil hematológico de los pacientes (particularmente neutrófilos y plaquetas) debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. Se deben además realizar con regularidad exámenes de orina para buscar la presencia de hematíes (células rojas) las cuales pueden preceder la cistitis hemorrágica.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En algunos pacientes se ha desarrollado metástasis secundaria al tratamiento con Ciclofosfamida sola o en asociación con otros fármacos antineoplásicos o sus metabolitos. Las metástasis más frecuentes han sido en la vejiga, mieloproliferativas y linfoproliferativas.

Las metástasis secundarias más frecuentes detectadas en pacientes tratados para enfermedades malignas primarias mieloproliferativas o linfoproliferativas o enfermedades no malignas donde se cree que los procesos inmunes están patológicamente involucrados.

Sistema urinario:

Los pacientes tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar cistitis hemorrágica.

Raramente esta condición puede ser grave e incluso fatal. Además se puede desarrollar fibrosis de la vejiga, algunas veces extensa con o sin cistitis asociada. Al parecer estos efectos adversos dependen de la dosis de Ciclofosfamida y la duración del tratamiento. Se piensa que esta lesión a la vejiga se deba a los metabolitos de la Ciclofosfamida excretados por la orina. La ingestión forzada de líquidos ayuda a asegurar una amplia eliminación de orina, necesidad de evacuación frecuente y la reducción del tiempo que permanece el fármaco en la vejiga. Esto ayuda a prevenir la cistitis. Generalmente la hematuria se resuelve en unos pocos días después de suspendido el tratamiento. Por lo general es necesario suspender el tratamiento en los casos de cistitis hemorrágica severa.

Toxicidad cardíaca:

Aunque se han reportado pocos casos de disfunción cardíaca seguida del uso de la dosis recomendada de Ciclofosfamida, no se ha podido establecer la relación causal. Se han reportado toxicidad cardíaca aguda con dosis tan baja como 2.4 g/m² y tan altas como 26 g/m², generalmente como parte de un régimen intensivo antineoplásico multi-fármacos o conjuntamente con procedimientos de trasplante. En pocos casos con altas dosis de

Ciclofosfamida, después de la primera dosis, ha ocurrido insuficiencia cardíaca congestiva grave y algunas veces fatal.

Al parecer no existe evidencia en los electrocardiogramas o ecocardiogramas anomalías cardíacas residuales en pacientes que sobreviven los episodios de toxicidad cardíaca asociada a altas dosis de Ciclofosfamida. Se ha reportado que la Ciclofosfamida puede potenciar la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina.

Infecciones:

El tratamiento con Ciclofosfamida puede causar supresión significativa de la respuesta inmune. En pacientes severamente deprimidos se pueden desarrollar infecciones graves e incluso fatales. El tratamiento con Ciclofosfamida puede no estar indicado, o se debe interrumpir o reducir la dosis en pacientes que tienen o desarrollan infecciones por virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos.

Otros:

Se han reportado reacciones anafilácticas e incluso la muerte asociada a estos eventos. Se ha reportado posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Efectos indeseables:

Frecuentes: la reacción adversa más importante es la leucopenia (nadir: 8-15 días). La anemia y trombocitopenia (nadir: 10-15 días) pueden ocurrir (menos frecuente y severa).

Estos efectos son dosis-dependiente y regresan casi siempre al disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento. Alopecia, anorexia, mucositis, estomatitis, diarrea, náuseas y vómitos, cuyo comienzo es entre 6 y 10 h de la administración del fármaco y está relacionada con la dosis. Su incidencia es mayor que 90 % en dosis superiores a 1 500 mg/m², entre 60 y 90 % en dosis de 750 a 1 500 mg/m² y entre 30 y 60 % en dosis por debajo de 750 mg/m² o por vía oral. La cistitis hemorrágica se observa hasta 40 % en tratamientos con altas dosis y/o a largo plazo. La supresión gonadal (amenorrea) es más frecuente en mujeres mayores de 40 años.

Ocasionales: necrosis tubular renal (regresan generalmente con la supresión del tratamiento), ulceración de la mucosa de la boca y rash, enrojecimiento facial luego de la administración intravenosa, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética y cefalea.

Raras: reacción anafiláctica, astenia, metahemoglobinemia, hiperpigmentación, necrólisis tóxica epidérmica. En pacientes que reciben altas dosis (60 mg/kg/día o 120-270 mg/kg en pocos días) pueden presentarse signos de insuficiencia cardíaca congestiva, necrosis cardíaca o miocarditis hemorrágica, así como taponamiento cardíaco, hipoprotrombinemia, mixedema, colitis hemorrágica, hepatotoxicidad, hiperuricemia, fibrosis pulmonar intersticial y sangramiento ureteral.

Posología y modo de administración.

La dosis, vía y frecuencia de administración deben ser determinadas por el tipo de tumor, estadio, condición general del paciente como por otra quimioterapia o radioterapia que vaya a ser administrada concomitantemente.

El contenido de cada bulbo de Ciclofosfamida Inyección se debe disolver en agua estéril para inyección. La solución debe ser utilizada inmediatamente después de su preparación y por lo general se inyecta por vía intravenosa.

Ciclofosfamida anhidra) 200 mg 500 mg 1 g

Agua para inyección 10 ml 25 ml 50 ml

Tratamiento inicial: Generalmente por inyección intravenosa. Seguido de remisión satisfactoria es posible el tratamiento de mantenimiento con tabletas revestidas. El fármaco debe ser administrado tomando en consideración el estado general del paciente y su C.G.B.

Tratamiento de Enfermedades Malignas-Adultos y Niños:

Cuando se utiliza en el tratamiento como el único fármaco oncolítico, el curso inicial del tratamiento con Ciclofosfamida para los pacientes que no tienen deficiencia hematológica, consiste por lo general en dosis de 40 a 50 mg/kg administrados intravenosamente en dosis divididas por un período de 2 a 5 días. Otros regímenes intravenosos incluyen dosis de 10 a 15 mg/kg administrados cada 7 a 10 días o 3 a 5 mg/kg dos veces a la semana.

Ciclofosfamida Inyección se debe administrar en la mañana con ingestión de líquidos abundante durante e inmediatamente después de su administración

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Aumenta los efectos de la ciclofosfamida: fenitoína, fenobarbital, rifampicina e hidroclorotiazida. La administración simultánea con el alopurinol incrementa la mielosupresión, así como la fibrosis pulmonar con la amiodarona. Disminuye la acción de la ciclofosfamida: el cloramfenicol y el jugo de toronja. Disminuye la acción de la ciprofloxacina y la digoxina y aumenta la acción de los hipoglicemiantes y anticoagulantes orales

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría de riesgo D.

Lactancia Materna:

La Ciclofosfamida se excreta por la leche materna. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves y el potencial para tumorigenicidad que muestra la Ciclofosfamida en el humano, se debe tomar una decisión de discontinuar el tratamiento o la lactancia, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Ciclofosfamida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, tales anomalías se han reportado seguidas del tratamiento con ciclofosfamida en una mujer embarazada. Las anomalías fueron encontradas en dos niños y en un feto de seis meses, nacidos de mujeres tratadas con ciclofosfamida. Se encontró ectrodactilia en dos de tres casos. También han nacido niños normales de mujeres que han sido tratadas con ciclofosfamida durante el embarazo, incluyendo el primer trimestre. Si este fármaco es utilizado durante el embarazo o la paciente se embaraza durante el tratamiento con este fármaco, la paciente debe ser informada sobre el peligro potencial para el feto. Las mujeres con potencial para la maternidad deben ser aconsejadas de evitar embarazarse.

La Ciclofosfamida interfiere en la ovogénesis y la espermatogénesis. Puede causar esterilidad en ambos sexos. Aparentemente el desarrollo de la esterilidad depende de la dosis de Ciclofosfamida, la duración del tratamiento y el estado de la función gonadal en el momento del tratamiento. En algunos pacientes la esterilidad inducida por la Ciclofosfamida puede ser irreversible.

Un por ciento significativo de mujeres tratadas con Ciclofosfamida desarrolla amenorrea asociada con la disminución del estrógeno y el incremento de la secreción de gonadotropina. Generalmente las pacientes afectadas reinician menstruaciones regulares después de unos pocos meses del cese del tratamiento. Se han reportado en pacientes con prepubescencia tardía después de un tratamiento prolongado con ciclofosfamida, fibrosis del ovario con pérdida aparentemente total de las células germinativas.

Los hombres tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia asociadas con el incremento de gonadotropina pero con secreción de testosterona normal.

En estos pacientes la libido y la potencia sexual permanece inalterada. Los niños tratados con ciclofosfamida en la prepubescencia desarrollan caracteres sexuales secundarios

normales, pero pueden tener oligospermia o azoospermia y un aumento en la secreción de gonadotropina. Puede ocurrir algún grado de atrofia testicular. En algunos pacientes la azoospermia inducida por la ciclofosfamida puede ser reversible, aunque puede no ocurrir hasta varios años después del cese del tratamiento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Dado los efectos adversos que presenta se deben tener precaución en la conducción de vehículos y maquinarias.

Sobredosis:

Medidas de sostén, tratamiento de las infecciones intercurrentes o mielosupresión.

Propiedades farmacodinámicas:

La Ciclofosfamida es biotransformada principalmente en el hígado a metabolitos activos alquilantes por una función mezclada del sistema microsomal oxidasa, un metabolito la mostaza nitrogenada, alquila o se liga a muchas estructuras moleculares, intracelulares, incluso los ácidos nucleicos. Su acción citotóxica se debe principalmente al entrecruzamiento de las cadenas de ADN y ARN, así como la inhibición de la síntesis de proteínas.

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

Ciclofosfamida se absorbe bien después de su administración oral con una biodisponibilidad de un 75%. El fármaco sin cambio tiene una vida media de eliminación de 3 a 12 horas. Se elimina principalmente en forma de metabolitos pero de un 5 a 25% de la dosis se excreta por la orina como fármaco inalterado. Se han identificado en la orina y en el plasma varios metabolitos citotóxicos y no citotóxicos. Las concentraciones de metabolitos alcanzan un máximo en el plasma de 2 a 3 horas después de la dosis intravenosa. La unión a las proteínas plasmáticas del fármaco inalterado es baja. No se ha demostrado que un solo metabolito sea el responsable de los efectos terapéuticos o los efectos tóxicos de la Ciclofosfamida. Aunque niveles elevados de los metabolitos de la Ciclofosfamida se han observado en pacientes con insuficiencia renal, no se ha demostrado en estos pacientes un incremento en la toxicidad clínica.

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

Para su manipulación y desecho deben considerarse los procedimientos apropiados, teniendo en cuenta los lineamientos establecidos para fármacos citotóxicos. Sobre este aspecto se han publicado varias directrices, pero no existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en estas directrices sean necesarios o apropiados. Debe tenerse precaución en la manipulación y preparación de la solución de

Ciclofosfamida para Inyección. Se recomienda el uso de guantes de goma y espejuelos de seguridad para evitar la exposición en caso de ruptura del bulbo u otro derrame accidental. Si la solución hace contacto con las membranas mucosas, lavar bien con agua y jabón, enjuagar los ojos con agua abundante. Evitar la exposición por inhalación o por contacto directo con la piel o membranas mucosas.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 30 de diciembre de 2014.