

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	CICLOFOSFAMIDA 50 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta revestida
<b>Fortaleza:</b>	50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 blísteres de AL/AL con 10 tabletas revestidas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT. LTD., Vadodara, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19-025-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	15 de abril de 2019
<b>Composición:</b>	
Ciclofosfamida	50,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Ciclofosfamida se utiliza generalmente en combinación con regímenes de quimioterapia, para el tratamiento de los siguientes tumores sólidos y malignidades hematológicas.

Cáncer de mama

Cáncer de pulmón

Cáncer de ovario

Neuroblastoma

Retinoblastoma

Osteosarcoma y Sarcoma de tejidos blandos

Leucemias (agudas y crónicas)

Linfomas (Linfomas no Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin)

Mieloma múltiple

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Ciclofosfamida o cualquiera de sus metabolitos.

La ciclofosfamida es tóxica para el sistema uropoyético y para la médula ósea, el fármaco es un potente inmunosupresor, por lo que las principales contraindicaciones para su uso son los siguientes:

Evidencia de cistitis hemorrágica, infección sistémica aguda o urinaria, toxicidad urotelial inducida por el fármaco o la radiación.

Deterioro severo de la médula ósea, la presencia de infecciones (como resultado de la supresión inmune inducida por el tratamiento citotóxico) que podría conducir a complicaciones fatales.

Hipersensibilidad a la ciclofosfamida o cualquiera de sus metabolitos

**Precauciones:**

Ver Advertencias especiales y precauciones de uso.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La administración de ciclofosfamida debe llevarse a cabo bajo la supervisión de médicos totalmente capacitados en el uso de fármacos citotóxicos.

Un monitoreo cuidadoso de la toxicidad es necesario, particularmente cuando se emplean altas dosis de fármaco.

Aunque es probable que los efectos tóxicos estén relacionados (en frecuencia y gravedad) con la dosis y / o la frecuencia de administración del medicamento, la toxicidad puede ocurrir en todas las dosis.

El médico tratante debe informar completamente a los pacientes sobre el riesgo de toxicidad antes de someterse al tratamiento con ciclofosfamida.

La evaluación inicial de rutina debe incluir un recuento sanguíneo completo, hepático y pruebas de función renal.

Advertencias y precauciones especiales se aplican a las siguientes áreas:

**Sistema urinario:**

La cistitis hemorrágica estéril es una reacción adversa severa que se ha reportado en la terapia con ciclofosfamida. Para prevenir este efecto tóxico, el paciente debe ser adecuadamente hidratado con micción frecuente de orina. Los pacientes deben ser instruidos para aumentar su ingesta de fluidos 24 horas antes, durante y al menos 24 horas después de recibir ciclofosfamida y una evacuación frecuente durante 24 horas después de recibir el fármaco. Otra medida profiláctica es el uso concomitante de Mesna (ver Interacciones). La orina también debe examinarse regularmente para detectar la presencia de glóbulos rojos, que puede preceder a la cistitis hemorrágica. Dado que esta complicación puede ser grave e incluso fatal, el medicamento debe suspenderse en pacientes que desarrollan esta complicación. En casos severos, puede ser necesario un reemplazo de sangre.

**Sistema Hematopoyético:**

El estado hematológico del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente a lo largo de cada ciclo de tratamiento. La leucopenia / neutropenia inducida por ciclofosfamida está relacionada con la dosis y puede usarse como una guía para ajustar la dosificación del fármaco. La recuperación completa de la leucopenia generalmente se logra dentro de los 28 días posteriores a la administración de la dosis.

**Infecciones:**

Dado que la terapia con ciclofosfamida tiene actividad inmunosupresora, puede potencialmente conducir a infecciones graves o incluso fatales, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado por cualquier signo / síntoma de infección (como, por ejemplo, fiebre, dolor de garganta, sangrado o hematomas inusuales). La interrupción o reducción de la dosis de ciclofosfamida debe considerarse para pacientes que desarrollan infecciones bacterianas, fúngicas, protozoarias, helmínticas o virales, especialmente aquellos pacientes que están recibiendo o que recibieron recientemente terapia con corticosteroides.

**Sistema cardiovascular:**

Desde que fue informada la cardiotoxicidad, aunque raramente, en pacientes que recibieron ciclofosfamida, se recomienda un control de las funciones cardíacas en pacientes con perturbaciones cardíacas preexistentes o impedimentos. Además, especial atención se requiere cuando se utiliza ciclofosfamida en combinación con otros fármacos potencialmente cardiotoxicos (tales como, por ejemplo, antraciclinas y fluorouracilo).

**Tumores secundarios:**

Los medicamentos citotóxicos se han reportado asociados con un mayor riesgo de desarrollo de tumores secundarios en humanos. Algunos pacientes que reciben ciclofosfamida han desarrollado tumores malignos secundarios, con mayor frecuencia en vejiga urinaria, neoplasias mielocíticas y linfoproliferativas. Los Tumores malignos secundarios se han producido principalmente en pacientes que han sido tratados con ciclofosfamida para neoplasias malignas hematológicas primarias o enfermedades no malignas primarias en las que se cree que están involucrados los procesos inmunes. En algunos casos, los tumores malignos secundarios no se han detectado hasta varios años después de la interrupción del tratamiento con ciclofosfamida.

**Enzimas microsomales:**

Dado que la ciclofosfamida se convierte en sus metabolitos activos principalmente dentro del hígado el fármaco debe administrarse con precaución en combinación con compuestos que inducen enzimas microsomales hepáticas (tales como, por ejemplo, barbitúricos): tales combinaciones pueden dar como resultado un aumento del efecto farmacológico y un aumento de la toxicidad de ciclofosfamida (ver Interacciones).

**Hiperuricemia:**

Como resultado del extenso catabolismo de las purinas que puede seguir a la lisis celular rápida, la hiperuricemia puede ocurrir en algunos pacientes que reciben ciclofosfamida; este efecto puede minimizarse mediante una hidratación adecuada, la alcalinización de la orina y / o administración de alopurinol. Una monitorización del paciente por la toxicidad de ciclofosfamida debe seguir a la administración de alopurinol (ver Interacciones).

**Diabetes mellitus:**

Se debe tener precaución cuando se trata a pacientes con diabetes mellitus, ya que la ciclofosfamida puede interactuar con insulina y otros agentes hipoglucemiantes (ver Interacciones). El tratamiento con ciclofosfamida puede ser inseguro en pacientes con porfiria aguda ya que se ha demostrado que el fármaco es porfirinogénico en animales.

**Efectos indeseables:**

Las Reacciones adversas a la ciclofosfamida, se han informado para los diversos sistemas de órganos, las cuales son las siguientes:

**Efectos hematológicos:** Uno de los principales (y limitantes de la dosis) de la toxicidad de ciclofosfamida es la supresión de la médula ósea. Leucopenia y neutropenia (granulocitopenia) se espera que ocurran después de dosis terapéuticas del fármaco y pueden ser severos. La depresión máxima (nadir) de WBC / neutrófilos, los recuentos generalmente se observan de 1 a 2 semanas después de una dosis única, con recuperación generalmente vista de 3 a 4 semanas. La trombocitopenia es menos común, con nadires que ocurren de 10-15 días después de la administración del fármaco. La anemia, particularmente también se ha reportado después de dosis altas o terapia prolongada. Leucemias secundarias han sido reportadas en pacientes tratados con regímenes que contienen ciclofosfamida.

**Efectos gastrointestinales y hepáticos:** Náuseas (frecuentemente aparecen al rato) y vómitos comúnmente ocurren durante el tratamiento con ciclofosfamida. Anorexia y menos frecuente malestar o dolor abdominal, diarrea, colitis hemorrágica, irritación mucosal y ulceración oral también pueden ocurrir. En raras ocasiones, estomatitis, enterocolitis y hepatotoxicidad que se evidencia por la ictericia y la disfunción hepática han sido reportados.

Efectos genitourinarios: Se ha reportado que la cistitis hemorrágica estéril ocurre en el 40% de los pacientes (especialmente niños) con terapia a largo plazo, sin embargo esto rara vez es severo o fatal. La cistitis parece ser el resultado de una inflamación crónica que conduce a fibrosis y teleangiectasia del epitelio de la vejiga, y la hemorragia puede convertirse en potencialmente mortal si la administración del medicamento continúa. La hematuria generalmente se resuelve espontáneamente dentro de unos días después de la interrupción de la terapia, pero se reporta que los síntomas pueden ocurrir hasta 6 meses después de la interrupción del medicamento. Más información se proporciona en advertencias y precauciones.

La nefrotoxicidad, que incluye uretritis hemorrágica y necrosis tubular renal, así como fibrosis de la vejiga, con o sin cistitis, también ha ocurrido. Tales lesiones según los informes, se resuelven en la mayoría de los casos después de la interrupción del medicamento.

Se ha reportado que el tratamiento con ciclofosfamida está asociado con el desarrollo de carcinoma de vejiga.

Efectos cardíacos: Se ha reportado toxicidad cardíaca en pacientes que reciben ciclofosfamida, generalmente como parte de un régimen antineoplásico intensivo de múltiples fármacos o con procedimientos de trasplante de médula ósea. En algunos casos severo – y a veces fatal: la insuficiencia cardíaca congestiva se ha producido unos días después de la primera dosis; el examen histopatológico ha mostrado principalmente miocarditis hemorrágica.

También se han reportado muertes por necrosis miocárdica hemorrágica difusa y de un síndrome de miopericarditis aguda. Hemopericardio y pericarditis también han sido reportados.

Efectos pulmonares: Se ha reportado toxicidad pulmonar en pacientes tratados con ciclofosfamida, principalmente con altas dosis del fármaco o en pacientes que reciben quimioterapia de combinación. El inicio de la toxicidad pulmonar puede ocurrir de semanas a años después de la terapia. Los eventos pulmonares son principalmente en forma de fibrosis intersticial pulmonar.

Efectos dermatológicos e hipersensibilidad: La alopecia ocurre con frecuencia, generalmente el comienzo es aproximadamente a las 3 semanas después del inicio de la terapia. También puede ocurrir hiperpigmentación de la piel y cambios en las uñas (crestas transversales, crecimiento retardado y / o pigmentación de la uña). También se han reportado Fausching facial, erupción cutánea y reacciones anafilácticas y se ha descrito un caso de posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes. La erupción prurítica eritematosa, similar al síndrome palmoplantar se ha observado con otros antineoplásicos, pero se ha reportado que estos ocurren en la superficie dorsal de las manos y los pies.

Sistema reproductivo: La ciclofosfamida interfiere con la ovogénesis y espermatogénesis. El medicamento puede causar esterilidad en ambos sexos, dependiendo de la dosis de ciclofosfamida, la duración de la terapia y el estado de la función gonadal en el momento del tratamiento. Los efectos a largo plazo incluyen azoospermia, oligospermia y falla ovárica. La libido y la capacidad sexual generalmente no se ven afectadas. La azoospermia puede ser reversible pero la recuperación suele ser lenta y a menudo incompleta. La menstruación irregular y la amenorrea asociada con disminución del estrógeno y el aumento de la secreción de gonadotropinas pueden ser permanentes en algunos pacientes.

Efectos metabólicos: Puede ocurrir hiperuricemia como un componente del llamado “síndrome de lisis tumoral rápido” (especialmente en pacientes con linfoma no Hodgkin y leucemia). El efecto se puede minimizar mediante una hidratación adecuada, alcalinización de la orina y / o administración de alopurinol. También se ha reportado un síndrome de

secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La hiponatremia asociada con el aumento de peso sin edema puede resultar de la excreción deteriorada de agua ('intoxicación por agua'); este evento puede ser particularmente grave en pacientes tratados con ciclofosfamida dada la práctica común de aumentar ingesta de alimento para prevenir la cistitis química y la formación de cálculos de ácido úrico.

Otros efectos adversos: Otras reacciones asociadas con el uso de ciclofosfamida incluyen dolor de cabeza, mareos, mixedema, astenia / fatiga, diaforesis, disminución de las concentraciones séricas de colinesterasa, interferencia con la curación normal de las heridas, hipoprotrombinemia, resultados positivos de la prueba de la antiglobulina directa (Coombs), anemia hemolítica y miopía transitoria recurrente.

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

La dosificación de ciclofosfamida, como para todos los fármacos citotóxicos, generalmente se basa en el área de superficie corporal del paciente ( $m^2$ ) o peso corporal (kg).

Si el paciente es obeso o tiene retención severa de líquidos, la dosificación debe basarse en el peso corporal ideal estimado.

Las dosis de ciclofosfamida también se deben adaptar a los requisitos individuales del paciente, según:

La enfermedad que se está tratando;

El entorno terapéutico (inducción, mantenimiento, paliación, adyuvante);

La condición del paciente (incluida la edad y el estado de la médula ósea);

El uso concomitante de otros medicamentos citotóxicos, radioterapia, terapia de soporte.

Las dosis terapéuticas de ciclofosfamida en pacientes con cáncer puede variar considerablemente: las dosis convencionales de ciclofosfamida suelen estar en el rango de 80 a 2000 mg /  $m^2$  (2 - 50 mg / kg). Las dosis más altas deben utilizarse solo a discreción de médicos con experiencia en quimioterapia citotóxica. Las dosis deben ser individualizadas. La dosis y duración del tratamiento y / o los intervalos de tratamiento dependen de la indicación terapéutica, el esquema de una terapia de combinación, el estado general de salud del paciente, la función del órgano y los resultados del monitoreo del laboratorio (en particular, monitoreo de células sanguíneas).

El régimen de dosificación utilizado para la mayoría de las indicaciones es de 100 a 300 mg al día como una dosis simple o en dosis divididas.

Administración: Las tabletas de ciclofosfamida deben tragarse con suficiente líquido sin masticación. Las tabletas están recubiertas y no deben dividirse antes de su uso.

### **USO EN POBLACIONES ESPECIALES:**

**Embarazadas:**

Este producto normalmente no debe administrarse a pacientes embarazadas o madres que están amamantando. Los agentes alquilantes, incluida la ciclofosfamida, han demostrado que poseen potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico. Por lo tanto, se debe evitar el embarazo durante la terapia con ciclofosfamida y para tres meses posteriores.

**Lactancia:**

La ciclofosfamida se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de graves reacciones adversas y el potencial de tumorigenicidad demostrado por ciclofosfamida en humanos, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

**Uso Pediátrico:**

El perfil de seguridad de la ciclofosfamida en pacientes pediátricos es similar al de la población adulta.

#### Uso Geriátrico:

Los pacientes ancianos pueden ser más susceptibles a las toxicidades por ciclofosfamida. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser prudente, por lo general comienza con la más baja del rango de dosificación y se ajusta según sea necesario en función de la respuesta del paciente.

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

Según los informes, la velocidad del metabolismo y la actividad leucopénica de la ciclofosfamida aumentan con la administración crónica de altas dosis de fenobarbital. El médico debe estar alerta para posibles acciones combinadas del fármaco, deseables o indeseables, que involucren a la ciclofosfamida, a pesar de que la ciclofosfamida se haya utilizado satisfactoriamente en combinación con otros fármacos, incluyendo agentes citotóxicos.

El tratamiento con ciclofosfamida, el cual provoca inhibición marcada y persistente de la actividad de la colinesterasa, potencia el efecto del cloruro de succinilcolina. El anestesiólogo debe ser alertado si el paciente ha sido tratado con ciclofosfamida dentro de los 10 días previos a la anestesia general.

Antigotosos: Se incrementan los niveles séricos de ácido úrico; se requiere ajustar dosis de Colchicina y Alopurinol. Además el Alopurinol potencia la toxicidad de la Ciclofosfamida en médula ósea.

Radioterapia y depresores de médula ósea: efectos tóxicos aditivos; requiere reducir dosis. Doxorubicina/Daunorubicina: potencian cardiotoxicidad, no exceder dosis de 400 mg/m<sup>2</sup> SC. Citarabina: potencia cardiomiopatía que puede ser de curso fatal.

Inmunosupresores (Azatioprina, Clorambucilo, corticoides, Ciclosporina, Mercaptopurina): Se incrementa riesgo de infección y desarrollo de neoplasias.

Debido a los efectos trombocitopénicos de la ciclofosfamida, existe un riesgo aditivo de sangrado en los pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes, globulina antitímocito, anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y antiagregantes plaquetarios, incluyendo la aspirina y los agentes trombolíticos

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

La ciclofosfamida atraviesa la placenta y puede causar toxicidad fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Anomalías (falta de dedos y / o dedos de los pies, defectos cardíacos, hernias) han ocurrido en bebés nacidos de mujeres tratadas con ciclofosfamida durante el embarazo. Si el medicamento se administra durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe ciclofosfamida, la información sobre peligro potencial para el feto debe ser provista. Las mujeres en edad fértil no deben recibir el medicamento hasta que se excluya el embarazo y se le debe recomendar el uso de un método anticonceptivo confiable durante y hasta aproximadamente 3 meses después de la interrupción del fármaco.

La ciclofosfamida se distribuye en la leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia no se recomienda durante terapia con ciclofosfamida.

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

No ha habido informes explícitamente relacionados con los efectos del tratamiento con ciclofosfamida.

#### **Sobredosis:**

No se conoce ningún antídoto específico para la sobredosis de la ciclofosfamida.

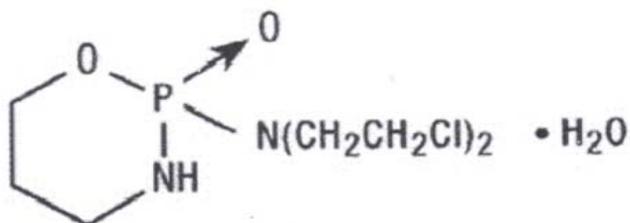
Se deben emplear medidas de soporte, incluyendo el tratamiento adecuado para cualquier infección, mielosupresión o toxicidad cardíaca que pueda ocurrir.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01AA01

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

La ciclofosfamida es un polvo cristalino blanco, con fórmula molecular  $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2PH_2O$ , peso molecular de 279.1. El nombre químico de la ciclofosfamida es 2- [bis (2-cloroetil) amino] tetrahidro-2H-1,3,2- oxazafosforina 2-óxido monohidrato. La ciclofosfamida es soluble en agua, solución salina o etanol y tiene la siguiente fórmula estructural:



**FARMACODINAMIA:**

La ciclofosfamida es bio-transformada fundamentalmente en el hígado a metabolitos alquilantes activos por la activación de la función del sistema oxidasa microsomal. Estos metabolitos interfieren con el crecimiento de células malignas susceptibles que proliferan rápidamente. El mecanismo de acción implica la reticulación del ADN de la célula tumoral.

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

La ciclofosfamida se absorbe bien después de la administración oral, con una biodisponibilidad mayor de 75%. El fármaco inalterado tiene una vida media de eliminación de 3 a 12 horas. Se elimina principalmente en forma de metabolitos, pero del 5 al 25% de la dosis se excreta en la orina como fármaco inalterado. Varios metabolitos citotóxicos y no citotóxicos han sido identificados en la orina y en el plasma. Concentraciones de metabolitos alcanzan un máximo en plasma 2 a 3 horas después de una dosis intravenosa. La unión a proteínas plasmáticas del fármaco inalterado es baja, pero algunos metabolitos se unen en una medida superior al 60%. No se ha demostrado que ningún metabolito sea responsable de los efectos terapéuticos o tóxicos de la ciclofosfamida. Aunque se han observado niveles elevados de metabolitos de ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal, no se ha demostrado un aumentado de la toxicidad clínica en estos pacientes.

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

Deben usarse los métodos apropiados para el manejo y la eliminación de medicamentos anticancerígenos.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de enero de 2025.