

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CICLOFOSFAMIDA
Forma farmacéutica:	Polvo estéril para inyección IV.
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro de 50 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., PANAMÁ, REPÚBLICA DE PÁNAMA.
Fabricante, país:	KWALITY PHARMACEUTICALS PVT. LTD., AMRITSAR, INDIA.
Número de Registro Sanitario:	M-17-013-L01
Fecha de Inscripción:	27 de enero de 2017
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Ciclofosfamida monohidratada (eq. a 1000,0 mg de ciclofosfamida anhidra)	1069,0 mg
Cloruro de sodio	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C

Indicaciones terapéuticas:

Enfermedades Malignas

Aunque Ciclofosfamida es efectiva en malignidades susceptibles sola, se usa más frecuentemente combinada o de forma secuencial con otros fármacos antineoplásicos. Las siguientes malignidades son generalmente susceptibles al tratamiento con ciclofosfamida:

Linfomas malignos (Etapas III y IV del sistema de estadios de Ann Arbor), enfermedad de Hodgkin, linfoma linfocítico (nodular o difuso), linfoma del tipo células mixtas, linfoma histiocítico, linfoma de Burkitt.

Mieloma múltiple.

Leucemias: Leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica crónica (generalmente no es efectiva en la crisis blástica aguda), leucemia mielógena aguda y leucemia mielocítica, leucemia linfoblástica aguda (células madre) en niños (ciclofosfamida administrada durante la remisión es efectiva en prolongar su duración).

Micosis fungoides (enfermedad avanzada).

Neuroblastoma (enfermedad diseminada).

Adenocarcinoma del ovario.

Retinoblastoma.

Carcinoma de mama.

Enfermedad No Maligna

Biopsia Comprobada "Cambio Mínimo" de Síndrome Nefrótico en Niños:

Ciclofosfamida es útil en casos cuidadosamente seleccionados de biopsia comprobada "cambio mínimo" de síndrome nefrótico en niños, pero no debe emplearse como terapia principal. En niños cuya enfermedad falla en responder adecuadamente a terapia apropiada con adrenocorticosteroides o en los cuales la terapia con adrenocorticosteroides produce o amenaza producir efectos secundarios intolerables, la ciclofosfamida puede inducir una remisión. Ciclofosfamida no se indica para el síndrome nefrótico en adultos o cualquier otra enfermedad renal.

Contraindicaciones:

El uso continuo de ciclofosfamida está contraindicado en pacientes con función medular severamente deprimida.

Ciclofosfamida está contraindicada en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad previa a la misma.

Vacunas con virus vivos atenuados

Precauciones:

Pacientes con hiperuricemia o gota

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad

Se han desarrollado malignidades secundarias en algunos pacientes tratados con ciclofosfamida usada sola o asociada con otros agentes antineoplásicos y/o modalidades. Los más frecuentes son vejiga urinaria, malignidades mieloproliferativas o linfoproliferativas. Las segundas malignidades más frecuentes se detectaron en pacientes tratados para malignidades mieloproliferativas o linfoproliferativas o enfermedad no maligna en la cual se supone que los procesos inmunes estuvieran involucrados patológicamente.

En algunos casos la malignidad secundaria se desarrolló varios años después de discontinuar el tratamiento. En un único ensayo de cáncer de mama utilizando dos o cuatro veces la dosis estándar de ciclofosfamida conjuntamente con doxorrubicina, ocurrieron un pequeño número de casos de leucemia mieloide aguda secundaria dentro de los dos años de inicio del tratamiento. Las malignidades de la vejiga urinaria generalmente ocurrieron en pacientes que tuvieron previamente cistitis hemorrágica. En pacientes tratados con regímenes conteniendo ciclofosfamida para una variedad de tumores sólidos se han reportado casos aislados de malignidades secundarias. Se reportó un caso de carcinoma de la pelvis renal en un paciente que recibía terapia a largo plazo con ciclofosfamida para vasculitis cerebral. La posibilidad de la inducción de malignidades por la ciclofosfamida debe considerarse para cualquier evaluación del riesgo-beneficio para el uso del fármaco. Ciclofosfamida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada y tales anormalidades se han reportado después de la terapia con ciclofosfamida en mujeres embarazadas.

Ciclofosfamida interfiere con la oogénesis y la espermatogénesis. Puede causar esterilidad en ambos sexos. El desarrollo de esterilidad parece depender de la dosis de ciclofosfamida, duración de la terapia y del estado de la función gonadal en el momento del tratamiento. La esterilidad inducida por la ciclofosfamida puede ser irreversible en algunos pacientes. La amenorrea asociada con disminución de estrógeno e incremento en la secreción de

gonadotrofina se desarrollan en una proporción significativa de mujeres tratadas con ciclofosfamida. Los hombres tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia asociadas con incremento en la gonadotropina pero con secreción normal de la testosterona.

Sistema Urinario

Se puede desarrollar cistitis hemorrágica en pacientes tratados con ciclofosfamida. Raramente esta condición puede ser severa y hasta fatal. También puede desarrollarse fibrosis de la vejiga urinaria, algunas veces extensa, con o sin cistitis acompañante. En la orina pueden aparecer células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas. Estos efectos adversos parecen depender de la dosis de ciclofosfamida y de la duración de la terapia.

Infecciones

El tratamiento con ciclofosfamida puede causar supresión significativa de las respuestas inmunes. Pueden desarrollarse infecciones serias, a veces fatales, en pacientes severamente inmunodeprimidos. El tratamiento con ciclofosfamida no debe indicarse, o debe interrumpirse, o reducirse la dosis, en pacientes que tengan o desarrollen infecciones viral, bacteriana, fúngica, protozoaria o helmíntica.

Otras

Se han reportado reacciones anafilácticas; asociadas con este evento se han informado muertes. Se han reportado posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Generales

Debe tenerse atención especial al posible desarrollo de toxicidad en pacientes tratados con ciclofosfamida que presenten las siguientes condiciones:

Leucopenia,

Trombocitopenia,

Infiltración de células tumorales en la médula ósea,

Terapia previa con Rayos-X,

Terapia previa con otros agentes citotóxicos,

Trastornos de la función hepática y de la función renal.

Ensayos de Laboratorio

Durante el tratamiento debe monitorearse el perfil hematológico del paciente (particularmente neutrófilos y plaquetas) para determinar el grado de supresión hematopoyética. También debe examinarse regularmente la orina para células rojas, las cuales pueden preceder a cistitis hemorrágica.

Adrenalectomía

Ya que se ha reportado que ciclofosfamida es más tóxica en perros adrenalectomizados, pudiera ser necesario el ajuste de la dosis, tanto de los esteroides de reemplazo como de la ciclofosfamida, en pacientes adrenalectomizados.

Curación de Heridas

Ciclofosfamida puede interferir con la curación normal de las heridas.

Embarazo

Ciclofosfamida se excreta en la leche. Debido al potencial para reacciones adversas serias y al potencial de aparición de tumores, observados para ciclofosfamida en humanos, debe decidirse si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en consideración la importancia del fármaco para la madre.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

No hay suficientes datos disponibles a partir de ensayos clínicos de ciclofosfamida para linfoma maligno, mieloma múltiple, leucemia, micosis fungoides, neuroblastoma, retinoblastoma y carcinoma de mama en pacientes de 65 años de edad y mayores, para determinar si la respuesta es diferente a la observada en los pacientes jóvenes.

Debe mantenerse durante el tratamiento bien hidratado al paciente.

Las vacunas se deben practicar al menos 2 semanas previas al comienzo del tratamiento.

Efectos indeseables:

El tratamiento con ciclofosfamida puede acompañarse con mayor o menor frecuencia de las siguientes reacciones adversas:

Sistema cardiovascular: Cardiotoxicidad con dosis altas y en combinación con doxorrubicina, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca congestiva y tromboflebitis.

Sistema endocrino y metabólico: Hipocaliemia, amenorrea, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiperuricemia, hipercaliemia, hiponatremia, oligospermia y esterilidad (interfiere en la ovogénesis y la espermatogénesis) que puede ser irreversible.

Sistema gastrointestinal e hígado: Náuseas, vómitos, disgeusia, anorexia, diarrea y mucositis; también puede presentarse hepatotoxicidad dependiente de la dosis e ictericia.

Sistema genitourinario y renal: Cistitis hemorrágica (5 a 10%) y nefrotoxicidad.

Sistema hematológico: Leucopenia con la cifra de leucocitos más baja entre 8 y 15 días, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipotrombinemia.

Sistema respiratorio: Fibrosis pulmonar intersticial (con dosis altas) y congestión nasal.

Piel y anexos: Alopecia y erupciones.

Otros: Fiebre, anafilaxis y dermatitis.

Posología y método de administración:

Tratamiento de Enfermedades Malignas en Adultos y Niños

Cuando se utiliza como terapia de un solo fármaco oncolítico el ciclo inicial de ciclofosfamida, para pacientes sin deficiencia hematológica, generalmente consiste en 40 a 50 mg/kg administrados intravenosamente en dosis divididas por un período de 2 a 5 días. Otros regímenes intravenosos incluyen de 10 a 15 mg/kg administrados cada 7 a 10 días o 3 a 5 mg/kg dos veces a la semana. Se han reportado muchos otros regímenes intravenosos u orales de ciclofosfamida. Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la evidencia de la actividad antitumoral y/o leucopenia. El conteo total de leucocitos es una buena guía objetiva para la regulación de la dosis. Las disminuciones pasajeras en el conteo total de células blancas a 2000 células/mm³ (después de ciclos cortos) o una reducción más persistente a 3000 células/mm³ (con terapia continua) son toleradas sin riesgo serio de infección si no hay una marcada granulocitopenia.

Ciclofosfamida para Inyección. Preparación y Manejo de las Soluciones para Administración Intravenosa.

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

Ciclofosfamida no contiene ningún preservante antimicrobiano por lo tanto, debe tenerse cuidado para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas.

Ciclofosfamida debe prepararse para administración intravenosa usando Agua para Inyección Estéril USP con los métodos siguientes. Añadir el diluyente al bulbo y agitar vigorosamente hasta disolver. Si el polvo no se disuelve inmediatamente y completamente, se recomienda dejar reposar el bulbo unos minutos. Para reconstituir el producto usar la cantidad de diluyente que se muestra a continuación:

Fortaleza de Dosis	Cantidad de Diluyente
1 g	50 mL

Para Infusión Intravenosa

Ciclofosfamida debe reconstituirse primeramente en Agua Estéril para Inyección, USP a una concentración de 2 % (20 mg por mL) y después diluirse para infusión a una concentración mínima de 0.2 % (2 mg por mL) con cualquiera de los diluyentes siguientes:

Dextrosa Inyección, USP (5 % dextrosa).

Almacenamiento. Si no se usan inmediatamente, para integridad microbiológica, las soluciones de ciclofosfamida deben almacenarse de la forma siguiente:

El tiempo de almacenamiento es el tiempo total que la ciclofosfamida está en solución incluyendo el tiempo de reconstitución en Agua Estéril para Inyección, USP.

Dilución	Almacenamiento	
	Temperatura Ambiente	Refrigeración
Solución Reconstituida (Sin Dilución Posterior)		
Agua Estéril para Inyección, USP	Hasta 24 horas	Hasta 6 días
La solución Reconstituida en Agua Estéril para Inyección, USP debe diluirse posteriormente y almacenarse según a continuación		

Ciclofosfamida (preparada para infusión intravenosa) es física y químicamente estable por el período que se muestra en la tabla anterior.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La velocidad del metabolismo y la actividad leucopénica de la ciclofosfamida reportadas se incrementan por la administración crónica de dosis altas de fenobarbital.

El médico debe estar alerta para posibles acciones de la combinación de fármacos, deseables o indeseables, que involucren la ciclofosfamida, a pesar de que la ciclofosfamida se haya usado satisfactoriamente con otros fármacos, incluyendo otros fármacos citotóxicos.

El tratamiento con ciclofosfamida, que provoca una persistente y marcada inhibición de la actividad colinestárica, potencia el efecto del cloruro de succinilcolina.

Si un paciente se ha tratado con ciclofosfamida dentro de los 10 días de anestesia general, el anestesiólogo debe estar advertido.

Quinolonas, cloranfenicol, cloroquina, corticosteroides, azatioprina, clortalidona.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Ciclofosfamida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, basado en su mecanismo de acción y en informes publicados de efectos en pacientes embarazadas o animales. La exposición a la ciclofosfamida durante el embarazo puede provocar malformaciones fetales, aborto, retraso en el crecimiento fetal y efectos tóxicos en el recién nacido. Ciclofosfamida es teratogénica y tóxica embrio-fetal en ratones, ratas, conejos y monos. Si el fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras lo recibe, debe advertirse a la paciente del daño potencial para el feto.

Lactancia

Ciclofosfamida está presente en la leche. Se han reportado neutropenia, trombocitopenia, hemoglobina baja y diarrea en infantes amamantados por mujeres tratadas con ciclofosfamida. Debido al potencial de efectos adversos serios en los lactantes por la ciclofosfamida, debe decidirse si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en consideración la importancia del fármaco para la madre.

Uso Pediátrico

Las niñas pre-pubescentes tratadas con ciclofosfamida generalmente desarrollan características sexuales secundarias normalmente y tienen menstruaciones regulares. Se ha reportado fibrosis ovárica con pérdida aparentemente completa de las células germinales después de un tratamiento prolongado con ciclofosfamida en la pre-pubescencia tardía. Las niñas tratadas con ciclofosfamida que hayan retenido la función ovárica después de completar el tratamiento tienen un aumento del riesgo de desarrollar menopausia prematura. Los niños pre-pubescentes tratados con ciclofosfamida desarrollan características sexuales secundarias normalmente, pero pueden presentar oligospermia y azoospermia e incremento en la secreción de gonadotropina. Puede ocurrir algún grado de atrofia testicular. La azoospermia inducida por ciclofosfamida es reversible en algunos pacientes, aunque la reversibilidad pudiera no ocurrir durante varios años de cesar la terapia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce ningún antídoto específico para ciclofosfamida.

La sobredosis debe manejarse con medidas de soporte, incluyendo tratamiento apropiado para cualquier infección concurrente, mielosupresión o toxicidad cardíaca, si ocurrieran.

Las consecuencias serias de una sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidad dependientes de la dosis, tales como mielosupresión, urotoxicidad, cardiotoxicidad (incluyendo fallo cardíaco) enfermedad hepática veno-oclusiva y estomatitis. Los pacientes que reciben una sobredosis deben monitorearse estrechamente para el desarrollo de toxicidades y particularmente toxicidad hematológica.

Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables. Por lo tanto, se indica una hemodiálisis rápida para el tratamiento de cualquier sobredosis suicida o accidental o intoxicación.

La profilaxis de la cistitis con mesna puede ser de utilidad para la prevención o limitación de los efectos urotóxicos de una sobredosis con ciclofosfamida.

Propiedades farmacodinámicas:

Ciclofosfamida se biotransforma principalmente en el hígado a metabolitos alquilantes activos por una función mezclada del sistema microsomal oxidasa. Estos metabolitos interfieren con el crecimiento de células malignas susceptibles de proliferación rápida.

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

Después de la administración IV la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varía de 3 a 12 horas con valores de aclaramiento corporal total (CL) de 4 a 5.6 L/h. La farmacocinética es lineal sobre el rango de dosis empleado clínicamente. Cuando se administra ciclofosfamida a 4.0 g/m² por infusión de 90 minutos, la eliminación saturable en paralelo con eliminación renal de primer orden, describen la cinética del fármaco.

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones pico de ciclofosfamida ocurren a una hora. La proporción del área bajo la curva para el fármaco después de la administración oral e IV (ABC_{po} : ABC_{iv}) varían desde 0.87 a 0.96.

Distribución

Aproximadamente el 20 % de la ciclofosfamida se une a las proteínas, sin cambios dependientes de la dosis. Algunos metabolitos se unen a las proteínas en mayor grado del 60 %. El volumen de distribución se aproxima al total del agua corporal (30 a 50 L).
Metabolismo

El hígado es el mayor sitio de activación de la ciclofosfamida. Aproximadamente el 75% de la dosis de ciclofosfamida administrada se activa por el citocromo microsomal hepático P450s, incluyendo CYP2A6, 2B6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C18 y 2C19, con 2B6 exhibiendo la actividad 4-hidroxilasa más elevada. Ciclofosfamida es activada a la forma 4-hidroxiciclofosfamida, la cual está en equilibrio con su tautómero de anillo abierto la aldofosfamida. La 4- hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida pueden sufrir oxidación por las aldehído dehidrogenasas para formar los metabolitos inactivos 4-cetociclofosfamida y carboxifosfamida, respectivamente. Aldofosfamida puede sufrir una β -eliminación para formar metabolitos activos mostaza fosforamida y acroleína. Esta conversión espontánea puede catalizarse por la albúmina y otras proteínas. Menos del 5 % de la ciclofosfamida puede detoxificarse directamente por oxidación de cadena lateral, dando lugar a la formación de los metabolitos inactivos 2-decloroetilciclofosfamida. A dosis elevadas, la fracción del compuesto primordial aclarado por 4-hidroxilación es reducida, dando como resultado una eliminación no lineal de ciclofosfamida en pacientes. Parece que la ciclofosfamida induce su propio metabolismo. La auto-inducción da como resultado un incremento del aclaramiento total, incremento en la formación de metabolitos 4-hidroxil y acortamiento de los valores de $t_{1/2}$ después de la administración repetida a intervalos de 12 a 24 horas.

Eliminación

Ciclofosfamida se excreta principalmente como metabolitos. Del 10 al 20 % se excreta sin cambios en la orina y el 4 % se excreta en la bilis después de la administración IV.

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

Ciclofosfamida es un agente citotóxico y tanto el polvo como las soluciones deben manipularse con cuidado. Debe evitarse la inhalación de los vapores o del polvo, así como 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 bulbos que contengan Ciclofosfamida para inyección. Deben considerarse

todos los procedimientos estándares aplicables a la manipulación apropiada de agentes anticancerígenos

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de enero de 2017.