



Producto: Ciclofosfamida LKM 1000 mg
Presentación: Polvo liofilizado para solución inyectable
País/es: Bolivia

Versión el
 proceso
 interno
 P01

Material: Prospecto
Medida: 180 x 250 mm
Código de Material Nuevo: 120735-00
Código Visual: 36-67-74
Código de Material Anterior: 120631-00
Soporte: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir Filete)
 Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		
P01		Marca registrada
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

180 mm



Ciclofosfamida LKM® 1000

Ciclofosfamida 1000 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable
 Venta bajo receta médica
 Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de Ciclofosfamida LKM 1000 contiene:
 Ciclofosfamida1000 mg.
 Manitol750 mg.

Código ATC:
 L01AA01

ACCION TERAPEUTICA
 Antineoplásico

INDICACIONES

Enfermedades Malignas: Aunque Ciclofosfamida, sola, es efectiva en enfermedades susceptibles, frecuentemente es usada en combinación o secuencialmente con otras drogas antineoplásicas.

Las siguientes enfermedades, frecuentemente son susceptibles a la Ciclofosfamida.

1. Linfomas Malignos (estadio III y IV del sistema de organización Ann Arbor), enfermedad de Hodgkin, linfoma linfocítico (nodular o difuso), linfoma histiocítico y linfoma de Burkitt.
2. Mieloma múltiple.
3. Leucemias: leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia aguda mielógena y monocítica, leucemia linfoblástica aguda en niños.
4. Micosis fungoides (enfermedad avanzada).
5. Neuroblastoma (enfermedad diseminada).
6. Adenocarcinoma de ovario.
7. Retinoblastoma.
8. Carcinoma de mama.
9. **Enfermedades No-Malignas: Síndrome Nefrótico de "cambios mínimos", probado mediante biopsia en pacientes pediátricos:** La Ciclofosfamida se usa en casos cuidadosamente seleccionados de síndrome nefrótico de cambios mínimos probado mediante biopsia, pero no debe ser usada como terapia primaria. En niños, quienes no hayan respondido de manera adecuada a la terapia de adrenocorticoesteroides o aquellos en los cuales la terapia con adrenocorticoesteroides produce serios efectos adversos, la Ciclofosfamida puede inducir a remisión. La Ciclofosfamida no está indicada para tratar el síndrome nefrótico en adultos o cualquier otra enfermedad renal.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

La Ciclofosfamida se biotransforma principalmente en el hígado a metabolitos activos alquilantes mediante el sistema microsomal de oxidasa mixta. Estos metabolitos interfieren con el crecimiento de células malignas de proliferación rápida.

Se cree que el mecanismo de acción involucra entrecruzamientos en ADN de la célula tumoral.

La Ciclofosfamida se absorbe bien luego de una administración oral con una biodisponibilidad mayor al 75%. La droga inalterada tiene una vida media de eliminación de 3 a 12 horas. Se elimina principalmente en forma de metabolitos, pero un 5 a 25% de la dosis se excreta en orina en forma inalterada. Varios metabolitos citotóxicos y no citotóxicos se han identificado en orina y en plasma. La concentración de metabolitos alcanza un máximo en plasma 2 a 3 horas después de una dosis intravenosa. La unión a proteínas plasmáticas de la droga inalterada es baja pero algunos metabolitos se unen en porcentaje mayor al 60%. No se ha demostrado que un único metabolito sea responsable de los efectos tóxicos o de los efectos terapéuticos de Ciclofosfamida. Aunque se ha observado un nivel elevado de metabolitos de la Ciclofosfamida en pacientes con insuficiencia renal, no se ha demostrado aumento de una toxicidad clínica en estos pacientes.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Tratamiento de enfermedades malignas: Cuando se la utiliza como única droga oncolítica, el tratamiento inicial de Ciclofosfamida para pacientes sin deficiencia hematológica usualmente consiste en 40 a 50 mg/kg administrados por vía intravenosa en dosis divididas por un período de 2 a 5 días. Otros regímenes intravenosos incluyen 10 a 15 mg/kg administrados cada 7 a 10 días ó 3 a 5 mg/kg dos veces por semana. Las dosis orales de Ciclofosfamida usualmente son de 1 a 5 mg/kg por día para dosis inicial y de mantenimiento.

Las dosis deben ajustarse de acuerdo con la evidencia de la actividad antitumoral y/o de leucopenia. El recuento total de leucocitos es una buena guía para regular las dosis. Las disminuciones pasajeras en el recuento total de glóbulos blancos a 2000 células/mm³ (luego de ciclos cortos) o una reducción más persistente a 3000 células/mm³ (con terapia continua) son toleradas sin riesgos serios de infección, si no existe una granulocitopenia marcada.

Cuando la Ciclofosfamida se utiliza en regímenes de combinación de citotóxicos, puede ser necesario efectuar una reducción en la dosis de Ciclofosfamida, así también como en las otras drogas.

La Ciclofosfamida y sus metabolitos son dializables, de cualquier manera existen

probables diferencias cuantitativas, dependiendo del sistema de diálisis a ser usado. Los pacientes con la función renal comprometida pueden evidenciar algunos cambios mensurables en los parámetros farmacocinéticos del metabolismo de la Ciclofosfamida, pero esto no evidencia la necesidad de realizar un ajuste de la dosis para pacientes con la función renal dañada.

Enfermedades no- Malignas: Síndrome Nefrótico de "cambios mínimos", probado mediante biopsia en pacientes pediátricos: Se recomienda una dosis oral de 2,5 a 3 mg/kg diaria durante un período de 60 a 90 días. En hombres, la incidencia de oligospermia y azoospermia aumenta si la duración del tratamiento excede los 60 días. Si se continúa el tratamiento por más de 90 días aumenta la probabilidad de esterilidad. La terapia de adrenocorticoesteroides puede ser discontinuada durante el ciclo de la terapia de Ciclofosfamida.

Preparación y manipuleo de las soluciones: Los productos de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente por la presencia de partículas y coloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. La solución debe ser clara, transparente e incolora o no más coloreada que un volumen igual de diluyente.

Se deben agregar 50 ml de solución estéril de cloruro de sodio 0,9% al liofilizado que será utilizado y se debe agitar vigorosamente para que se disuelva totalmente. Si el polvo no se disuelve inmediata y totalmente, es recomendable permitir que el frasco repose por algunos minutos.

El polvo liofilizado reconstituido con solución estéril de cloruro de sodio 0,9% puede ser inyectado directamente por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o intrapleural, o también se puede infundir por vía intravenosa diluido en las siguientes soluciones:

- Inyección de dextrosa, USP (5% dextrosa).
- Inyección dextrosa y cloruro de sodio, USP
- Inyección de cloruro de sodio, USP (0.45% cloruro de sodio).
- Inyección de lactato de sodio, USP (1/6 molar sodio lactato)

La solución diluida con cualquiera de los solventes arriba mencionados, se debe utilizar de forma inmediata

El polvo liofilizado puede reconstituirse con 50 ml de agua para inyección USP, pero la solución resultante es hipotónica y no debe utilizarse para inyección directa si no es previamente diluida en alguna de las soluciones anteriormente citadas.

El reconstituido del liofilizado es químicamente estable por 24 hs. a temperatura ambiente y 6 días en refrigeración. Por no contener conservantes antimicrobianos, se debe cuidar la esterilidad de la solución preparada.

CONTRAINDICACIONES

El uso continuado de la Ciclofosfamida está contraindicado en pacientes con severa depresión de la médula ósea. La Ciclofosfamida está contraindicada en aquellos pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad previa a la misma.

ADVERTENCIAS

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño en la Fertilidad: Se desarrollaron enfermedades de malignidad secundaria en algunos pacientes tratados con Ciclofosfamida, sola o en asociación con otras drogas antineoplásicas. Las más frecuentes son enfermedades mieloproliferativas o linfoproliferativas y malignidades en la vejiga urinaria. Las enfermedades secundarias fueron detectadas con más frecuencia en pacientes tratados por enfermedades primarias mieloproliferativas o linfoproliferativas, o enfermedades no malignas en las cuales se cree que los procesos inmunes están involucrados patológicamente. En algunos casos, las enfermedades secundarias se desarrollaron varios años después de discontinuado el tratamiento de Ciclofosfamida. En un estudio de cáncer de pecho utilizando 2 a 4 veces la dosis estándar de Ciclofosfamida conjuntamente con doxorubicina, se registraron algunos casos de leucemia mieloide aguda secundaria dentro de los dos años de iniciada la terapia.

En general se observaron malignidades en la vejiga urinaria en pacientes que previamente reportaron cistitis hemorrágica. En pacientes tratados con Ciclofosfamida para una variedad de tumores solidos se registraron casos aislados de malignidad secundaria.

Se comunicó un caso de carcinoma de pelvis renal en un paciente que recibió terapia de Ciclofosfamida a largo plazo por vasculitis cerebral. La posibilidad de enfermedades inducidas por la Ciclofosfamida debe ser considerada antes de determinar el uso de la droga. La Ciclofosfamida puede provocar daño fetal cuando se administra en embarazadas. Tales anomalías se hallaron en dos infantes y en un feto de 6 meses de una mujer tratada con Ciclofosfamida. Se encontró ectrodactilia en dos de tres casos. También se observaron infantes normales nacidos de mujeres tratadas con Ciclofosfamida durante el embarazo, incluyendo el primer trimestre. Se debe advertir a la paciente del potencial daño para el feto si se utiliza la droga durante el embarazo o si queda embarazada mientras recibe esta droga. Se debe aconsejar a las mujeres con gran potencial de fertilidad que eviten el embarazo.

La Ciclofosfamida interfiere con la oogénesis y con la espermatogénesis. Esto puede causar infertilidad en los dos sexos. El desarrollo de infertilidad depende de la dosis, la duración del tratamiento y el estado de la función gonadal. La infertilidad inducida por la Ciclofosfamida puede ser reversible en algunos pacientes.

En una importante proporción de mujeres tratadas con Ciclofosfamida se desarrolló amenorrea asociada con una disminución de estrógenos y un incremento de secreción de gonadotropina. Las pacientes mujeres tratadas con Ciclofosfamida durante la preadolescencia, desarrollaron normalmente las características sexuales secundarias y tuvieron menstruaciones regulares. Se reportó fibrosis de ovario con pérdida aparente completa de las células germinativas después de tratamiento prolongado de Ciclofosfamida durante la preadolescencia tardía. Los hombres tratados con Ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia con aumento de la gonadotropina pero con secreción normal de testosterona. La potencia sexual y la libido en estos pacientes no se han visto dañada. Los niños tratados con Ciclofosfamida durante la preadolescencia desarrollan normalmente las características sexuales secundarias, pero pueden tener oligospermia o azoospermia y un aumento en la secreción de gonadotropina.

250 mm

Puede darse algún grado de atrofia testicular. La azoospermia inducida por la Ciclofosfamida es reversible en algunos pacientes, aunque la reversibilidad puede no ocurrir por varios años después de terminada la terapia.

Sistema urinario: Puede desarrollarse cistitis hemorrágica en pacientes tratados con Ciclofosfamida. Esta condición, raramente, puede ser severa e incluso fatal. También puede desarrollarse fibrosis de la vejiga urinaria, a veces extensiva, acompañada o no por cistitis. Pueden aparecer en la orina células epiteliales de la vejiga urinaria atípicas. Estos efectos adversos dependen de la dosis y de la duración del tratamiento. Dichos daños en la vejiga también se deben a que los metabolitos de la Ciclofosfamida se excretan en la orina. Usualmente, la hematuria se resuelve en unos pocos días luego de la discontinuación de la terapia, pero puede persistir. Puede ser necesario un tratamiento médico y/o quirúrgico para tratar casos de cistitis hemorrágica.

Toxicidad cardíaca: Aunque luego del uso de Ciclofosfamida se han informado unos pocos casos de toxicidad cardíaca, no se ha establecido una relación causal.

Se observó cardiotoxicidad en algunos pacientes que recibían altas dosis de Ciclofosfamida, de 2.4 g/m² a 26 g/m² administrados por más de unos pocos días, usualmente como parte de un extensivo régimen antineoplásico multidroga o en conjunción con procedimientos de trasplante. En unos pocos casos, con dosis altas de Ciclofosfamida, ocurrieron insuficiencias cardíacas congestivas, severas y a veces fatales, durante pocos días después de la primera dosis de Ciclofosfamida. La examinación histopatológica primero demostró miocarditis hemorrágica. Se observó hemopericardio secundario a la miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdial. Se reportó pericarditis, independiente del hemopericardio.

No se observan en los pacientes que sobrevivieron a episodios de toxicidad cardíaca aparente, asociada con altas dosis de Ciclofosfamida, anomalías cardíacas no residuales, como evidencia de electrocardiogramas o ecocardiogramas.

La Ciclofosfamida potencia la doxorubicina incluyendo su cardiotoxicidad.

Infecciones: El tratamiento con la Ciclofosfamida puede causar una supresión significativa de la respuesta inmune. Infecciones serias, a veces fatales, se pueden desarrollar en pacientes inmunosuprimidos. El tratamiento de Ciclofosfamida puede no ser indicado o debe ser interrumpido o la dosis debe ser reducida en pacientes que hayan tenido o desarrollado infección, viral, bacteriana, fúngica, protozoaria o helmíntica.

Otros: Se han comunicado raros casos de reacciones anafilácticas incluyendo un caso fatal. También se reportó un caso de posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

PRECAUCIONES

General: En pacientes tratados con Ciclofosfamida debe prestarse especial atención por el posible desarrollo de toxicidad si se da alguna de las siguientes condiciones:

1. Leucopenia.
2. Trombocitopenia.
3. Infiltración por células tumorales de la médula ósea.
4. Terapia previa con rayos X.
5. Terapia previa con otros agentes citotóxicos.
6. Daño de la función hepática.
7. Daño de la función renal.

Pruebas de laboratorio: Durante el tratamiento el perfil hematológico (particularmente neutrófilos y plaquetas) del paciente debe ser monitoreado, regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. La orina también debe examinarse regularmente por la aparición de células rojas, las cuales pueden preceder a una cistitis hemorrágica.

Interacción con otras drogas: El metabolismo y la actividad leucopénica de la Ciclofosfamida, se ven aumentados por la administración crónica de altas dosis de fenobarbital.

Los médicos deben estar atentos por las posibles acciones de la combinación de drogas, deseadas o indeseadas, que involucren a la Ciclofosfamida, incluso aunque la Ciclofosfamida haya sido utilizada con éxito en la administración concomitante con otras drogas, incluyendo otras drogas citotóxicas.

El tratamiento con la Ciclofosfamida, el cual produce una marcada y persistente inhibición de la actividad colinérgica, potencia el efecto del Cloruro de Succinilcolina.

El anestesiólogo debería ser advertido si un paciente fue tratado con Ciclofosfamida dentro de los 10 días previos a la anestesia general.

Adrenalectomía: Debido a que la Ciclofosfamida es más tóxica en perros adrenalectomizados, pueden necesitarse ajustes de la dosis de Ciclofosfamida y de la terapia supletoria de esteroides para los pacientes adrenalectomizados.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Daño de la Fertilidad: Ver sección ADVERTENCIAS.

Embarazo: Embarazo Categoría D. Ver sección ADVERTENCIAS.

Lactancia: La Ciclofosfamida se excreta en la leche humana. Debido al potencial de las reacciones adversas serias y el potencial de tumorigenicidad demostrado por Ciclofosfamida en humanos, se debe decidir entre discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la misma para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Aparato reproductor: Ver sección ADVERTENCIAS.

Sistema digestivo: Comúnmente ocurrieron náuseas y vómitos. También pueden ocurrir anorexia y con menos frecuencia, malestar abdominal o dolor y diarrea.

Existen informes aislados de colitis hemorrágica y ulceración de la mucosa oral e ictericia, las cuales ocurrieron durante la terapia. Estos efectos adversos generalmente desaparecen cuando se detiene el tratamiento.

Piel: Generalmente ocurre alopecia en los pacientes tratados con Ciclofosfamida. Es posible que el pelo crezca nuevamente después del tratamiento o durante el tratamiento continuado, pero puede ser de diferente color y textura.

Ocasionalmente se produce rash cutáneo en los pacientes que reciben esta droga.

También pueden darse cambios en la pigmentación de la piel y uñas.

Durante la experiencia post marketing se registraron casos aislados de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Dada la naturaleza de los efectos adversos

espontáneos reportados, no ha podido establecerse la relación causal entre dichos efectos y la Ciclofosfamida.

Sistema Hematopoyético: En pacientes tratados con Ciclofosfamida ocurre leucopenia, la cual está relacionada con la dosis y puede ser utilizada como una guía para la dosificación.

El grado de neutropenia es particularmente importante debido a que se relaciona una reducción en la resistencia a las infecciones. También se comunicó fiebre en pacientes con neutropenia.

Ocasionalmente se desarrolló trombocitopenia o anemia en pacientes tratados con Ciclofosfamida. Estos efectos hematológicos usualmente pueden revertirse mediante una reducción de la dosis o interrupción del tratamiento. La recuperación de la leucopenia usualmente comienza 7 a 10 días después de la terminación de la terapia.

Sistema urinario: Se comunicaron uretritis hemorrágica y necrosis tubular renal con el uso de Ciclofosfamida. Ver sección ADVERTENCIAS.

Carcinogénesis: Ver sección ADVERTENCIAS.

Sistema respiratorio: Se informó fibrosis pulmonar intersticial en pacientes que recibían altas dosis de Ciclofosfamida durante un período prolongado.

Otros: Se informaron raros casos de reacción anafiláctica incluyendo un caso fatal.

También se comunicó síndrome de secreción inadecuada de antidiurética con el uso de Ciclofosfamida. En las experiencias post marketing se han comunicado casos de astenia y malestar. También se informó un caso de posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce un antídoto para la Ciclofosfamida. La sobredosis debe ser manejada con medidas de apoyo, incluyendo el tratamiento adecuado para cualquier infección, mielosupresión o toxicidad cardíaca.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA: HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/ 2247 HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/ 4658-7777

En **Paraguay:** En caso de intoxicación por sobredosificación, recurrir al Centro Nacional de Toxicología. Av. Gral. Santos y T. S. Mongelos - Tel.: 205 800.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente por debajo de los 30°C. Proteger de las altas temperaturas.

PRESENTACION

Ciclofosfamida LKM 1000 Inyectable liofilizado 1000 mg: 1 frasco ampolla.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento ha sido prescripto solo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas”.

“Este medicamento debe ser administrado solo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta”

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de la última revisión: 04/2010

 Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.236.

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

120735-00