

# CICLOFOSFAMIDA MICROSULES

## CICLOFOSFAMIDA 200 mg - 500 mg - 1 g

Polvo liofilizado para inyectable  
Venta Bajo Receta Archivada  
Industria Argentina

### Composición:

<b>Ciclofosfamida Microsules 200 mg</b> Cada frasco ampolla contiene: <b>Ciclofosfamida</b> (como <b>Ciclofosfamida</b> monohidrato).....200 mg Manitol .....150 mg	<b>Ciclofosfamida Microsules 500 mg</b> Cada frasco ampolla contiene: <b>Ciclofosfamida</b> (como <b>Ciclofosfamida</b> monohidrato).....500 mg Manitol .....375 mg	<b>Ciclofosfamida Microsules 1 g</b> Cada frasco ampolla contiene: <b>Ciclofosfamida</b> (como <b>Ciclofosfamida</b> monohidrato).....1000 mg Manitol .....750 mg
--	--	--

**Acción terapéutica:** Citostático alquilante. Inmunosupresor.

**Clasificación ATC:** L01 AA

### Indicaciones:

**Enfermedades neoplásicas:** Si bien **Ciclofosfamida** es efectiva como monoterapia en neoplasias susceptibles, se la administra frecuentemente en forma concomitante o secuencial con otros productos antineoplásicos. Los siguientes procesos son generalmente susceptibles al tratamiento con **Ciclofosfamida**.

- Linfomas malignos (estadios III y IV de la escala Ann Arbor); linfoma de Hodgkin; linfoma linfocítico (nodular o difuso); linfomas mixtos; linfoma histiocítico; linfoma de Burkitt.
- Mieloma múltiple.
- Leucemias; leucemia linfocítica crónica; leucemia granulocítica crónica (habitualmente es ineficaz en las crisis blásticas agudas); leucemia aguda mielogénica y monocítica; leucemia aguda linfoblástica (células basales) en niños (administrado durante la remisión es efectivo en prolongar su duración).
- Micosis fungoide (estado avanzado)
- Neuroblastoma (diseminado)
- Adenocarcinoma de ovario
- Retinoblastoma
- Carcinoma de mama

### Enfermedades no neoplásicas

Síndrome nefrótico con "modificación mínima" demostrado por biopsia en niños: **Ciclofosfamida** es útil en casos seleccionados de síndrome nefrótico con "modificación mínima" demostrada por biopsia en niños, pero no debe ser utilizado como tratamiento primario. En aquellos niños que no respondan adecuadamente a un tratamiento con adrenocorticoideos o en quienes los adrenocorticoideos producen efectos colaterales intolerables, **Ciclofosfamida** puede producir una remisión. **Ciclofosfamida** no está indicado para el síndrome nefrótico en adultos o para otras patologías renales.

### Acción farmacológica:

**Ciclofosfamida** es un agente alquilante bifuncional que per-

tenece a la familia de las mostazas nitrogenadas luego de su transformación a nivel hepático mediante el sistema del citocromo P-450.

**Ciclofosfamida** actúa por interacción directa sobre el ADN formando ligaduras covalentes con los sustratos nucleófilos por intermedio de sus radicales alcoholados. Esto provoca modificaciones profundas químicas o enzimáticas del ADN, que trae aparejado la inhibición de la transcripción y replicación del ADN produciendo la apoptosis de las células tumorales.

Asimismo desarrolla un efecto inmunosupresor.

### Farmacocinética:

#### Absorción:

Luego de la administración oral **Ciclofosfamida** es bien absorbida con una biodisponibilidad mayor al 75%. Luego de la administración intravenosa la concentración plasmática máxima de sus metabolitos activos se alcanza en 2 a 3 horas.

#### Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas de la droga inmodificada es baja pero sus metabolitos presentan una unión proteica mayor al 60%.

**Ciclofosfamida** y sus metabolitos se distribuyen ampliamente por todos los tejidos incluyendo el cerebro.

**Ciclofosfamida** se detectó en leche materna, atraviesa la barrera placentaria, por lo cual se la ha detectado en el líquido amniótico en una concentración del 25% de su concentración plasmática.

#### Metabolismo:

**Ciclofosfamida** se metaboliza en el hígado a través de enzimas microsomales a metabolitos citotóxicos y no citotóxicos. No ha sido demostrado que un solo metabolito de **Ciclofosfamida** sea responsable de los efectos terapéuticos o tóxicos.

#### Eliminación:

Entre el 5% al 25% de la dosis de **Ciclofosfamida** es eliminada por orina sin cambios, pero principalmente se elimina como metabolitos. Su vida media de eliminación es de 3 a 12 horas. Los metabolitos fosforamida y carboxifosfamida

son eliminados casi totalmente en 24 horas, en tanto otros pueden detectarse aún 48 horas después en orina.

**Insuficiencia renal:** pacientes con insuficiencia renal no han presentado aumento de la toxicidad de **Ciclofosfamida**. Puede dializarse en su fracción no unida a proteínas plasmáticas a una velocidad de 78 ml/min.

#### **Insuficiencia hepática y eliminación:**

Los pacientes con reducción de la excreción hepática (pseudocolinesterasa sérica < 3000 unidades/l) presentan una disminución de la tasa de biotransformación de la **Ciclofosfamida** y una disminución significativa de la concentración sérica máxima de hidróxi-4-**Ciclofosfamida** y aldofosfamida.

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

##### **Adultos y niños**

Utilizado en monoterapia oncológica, el curso inicial de **Ciclofosfamida** en pacientes sin deficiencias hematológicas generalmente consiste de 40 a 50 mg/kg administrados por vía intravenosa en dosis fraccionadas durante un período de 2 a 5 días.

Otros regímenes incluyen 10 a 15 mg/kg administrados cada 7 a 10 días, o 3 a 5 mg/kg 2 veces por semana.

La dosis oral de **Ciclofosfamida** es de 1 a 5 mg/kg/día, tanto para el tratamiento inicial como para el de mantenimiento.

Se han reportado otros regímenes de administración intravenosa y oral. Las dosis deben ajustarse en función de la actividad antitumoral y/o la leucopenia. El recuento total de leucocitos constituye una guía válida y objetiva para regular la posología. La disminución transitoria de glóbulos blancos totales a 2000 células/mm<sup>3</sup> en tratamientos breves o una reducción persistente a 3000 células/mm<sup>3</sup> en tratamientos continuados, son toleradas sin riesgo serio de infección cuando no hay granulocitopenia marcada.

En regímenes oncológicos combinados, puede ser necesario reducir la dosis de **Ciclofosfamida** así como la de los otros citostáticos.

La **Ciclofosfamida** y sus metabolitos son dializables, aunque probablemente haya diferencias cuantitativas de acuerdo al sistema de diálisis que se utilice.

Los pacientes con compromiso de la función renal pueden evidenciar algunas variaciones en los parámetros farmacocinéticos, pero no hay indicios consistentes que indiquen la necesidad de un ajuste posológico en los pacientes con insuficiencia renal.

#### **Preparación de la solución:**

Los productos parenterales deben ser inspeccionados visualmente antes de la administración para detectar partículas o cambios de coloración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

**Ciclofosfamida** liofilizado deberá prepararse agregando a la ampolla agua para inyectable y agitando hasta disolución. La cantidad de agua para diluir se indica en el cuadro inferior.

Dosis	Diluyente
200 mg	10 ml
500 mg	20 – 25 ml
1 g	50 ml

No emplear solución fisiológica de cloruro de sodio y no exceder concentraciones mayores de 2%.

La solución de **Ciclofosfamida** puede ser inyectada por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o intrapleural, o puede ser perfundida por vía endovenosa en las siguientes soluciones:

- dextrosa al 5%
- dextrosa al 5% y cloruro de sodio al 0,9%
- dextrosa al 5% y solución de Ringer
- solución de Ringer lactato
- cloruro de sodio al 0,45%
- lactato de sodio 1/6 molar

Es recomendable utilizar las soluciones inmediatamente después de preparadas.

El producto no contiene preservantes antimicrobiano, de modo tal que deben extremarse las precauciones para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas.

#### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad previa a **Ciclofosfamida**. Depresión medular severa. Infección urinaria aguda, cistitis hemorrágica pre-existente. Embarazo. Lactancia.

#### **Advertencias:**

Se han desarrollado neoplasias secundarias en algunos pacientes tratados con **Ciclofosfamida** sola o asociada con otras drogas y/o regímenes antineoplásicos. Con frecuencia incluyen neoplasias vesicales, mieloproliferativas o linfoproliferativas. Las neoplasias secundarias más frecuentemente se las ha detectado en pacientes tratados por neoplasias primarias mieloproliferativas o linfoproliferativas o por condiciones no malignas en las cuales estaban patológicamente comprometidos procesos inmunitarios.

En algunos casos, la neoplasia secundaria se desarrolló varios años después del tratamiento con **Ciclofosfamida**.

Neoplasias urinarias han ocurrido en pacientes con cistitis hemorrágicas previas.

La posibilidad de que **Ciclofosfamida** induzca una neoplasia secundaria, deberá considerarse en relación al riesgo beneficio del uso de la droga.

**Ciclofosfamida** causó malformaciones fetales cuando se administró a mujeres embarazadas. Si se usa **Ciclofosfamida** durante el embarazo o en mujeres en edad de procreación se les deberá advertir los potenciales riesgos de malformación fetal.

**Ciclofosfamida** interfiere con la ovogénesis y espermatogénesis y puede provocar esterilidad en ambos sexos. La esterilidad parece depender de la dosis de **Ciclofosfamida**, la duración del tratamiento y el estado de la función gonadal en el momento del tratamiento.

La esterilidad inducida por la **Ciclofosfamida** puede ser irreversible en algunos pacientes.

En una significativa proporción de mujeres tratadas con **Ciclofosfamida** se desarrolla amenorrea asociada con reducción de la secreción de estrógeno y aumento de la secreción de gonadotropina. En general, las pacientes afectadas vuelven a tener menstruaciones regulares a los pocos meses de finalizada la terapia.

Los hombres tratados con **Ciclofosfamida** pueden desarrollar oligospermia o azoospermia asociada con un aumento de

gonadotrofina, pero con secreción normal de testosterona. La potencia sexual y la libido están empeoradas en estos pacientes. Los varones adolescentes tratados con **Ciclofosfamida** durante el desarrollo prepupal, desarrollan caracteres sexuales normales, pero pueden presentar oligospermia y azoospermia y un cierto grado de atrofia testicular. La azoospermia es reversible en estos casos aunque su normalización puede demorar algunos años luego de la finalización del tratamiento.

**Sistema urinario:** pueden presentarse crisis de cistitis hemorrágica.

Raramente esta condición es severa o fatal. También puede desarrollarse fibrosis de la vejiga, a veces extensa, con o sin cistitis concomitante. En la orina pueden aparecer células epiteliales atípicas de la vejiga urinaria.

Las lesiones de vejiga se deberían a la toxicidad de los metabolitos de **Ciclofosfamida**.

Es conveniente para evitar estos riesgos la ingesta abundante de líquidos para forzar la diuresis y disminuir la permanencia de los metabolitos en la vejiga.

La hematuria usualmente mejora a los pocos días de suspender el tratamiento.

**Cardiotoxicidad:** Se ha observado cardiotoxicidad en algunos pacientes que recibieron dosis altas de **Ciclofosfamida** entre 120 y 270 mg/kg administradas durante un período de pocos días, generalmente como parte de una poliquimioterapia antineoplásica incisiva o conjuntamente con procedimientos de trasplante. En unos pocos casos con dosis elevadas de **Ciclofosfamida**, se desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva severa, y en ocasiones fatal.

El examen histopatológico evidenció miocarditis hemorrágica y hemopericardio.

Pericarditis puede ocurrir independientemente de la miocarditis.

Los pacientes que se recuperan de un episodio de cardiotoxicidad por **Ciclofosfamida** no presentan secuelas electrocardiográficas ni ecocardiográficas.

Se ha comunicado que **Ciclofosfamida** potencia la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina.

**Infecciones:** El tratamiento con **Ciclofosfamida** puede provocar una significativa supresión de las respuestas inmunológicas. En pacientes seriamente inmunocomprometidos, pueden presentarse infecciones severas, y en ocasiones fatales. El tratamiento con **Ciclofosfamida** puede no estar indicado o deberá ser suspendido o la dosis deberá ser reducida, en pacientes que presenten o desarrollen infecciones por virus, bacterias, hongos, protozoos o helmintos.

Se han informado casos ocasionales de reacción anafiláctica, incluyendo una muerte y se ha reportado un caso de posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

#### **Precauciones**

Se deberá prestar atención especial al posible desarrollo de toxicidad en pacientes que están siendo tratados con **Ciclofosfamida** si se presentara alguna de las siguientes condiciones: leucopenia; trombocitopenia; infiltración de médula ósea con células tumorales; radioterapia previa; tratamiento previo con otros agentes citotóxicos; insuficiencia hepática; insuficiencia renal.

Es importante la oportuna protección con antibióticos y/o antimicóticos, especialmente cuando se administran dosis elevadas.

En presencia de alteraciones hepáticas o renales, esperar con el tratamiento hasta que estas funciones se normalicen. Asimismo se debe evitar posibles obstrucciones de las vías urinarias, sanear focos infecciosos y corregir eventuales alteraciones electrolíticas.

En pacientes (hombres o mujeres) en edad de procrear, tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y hasta 3 meses después de haber finalizado el mismo. Cuidar la óptima higiene de la cavidad bucal.

#### **Pruebas de laboratorio**

Durante el tratamiento, el perfil hematológico del paciente (particularmente neutrófilos y plaquetas) debe ser monitoreado regularmente a fin de determinar el grado de supresión hematopoyética. También la orina debe ser analizada regularmente para detectar la presencia de hematies que preceden la cistitis hemorrágica.

#### **Interacciones medicamentosas**

La administración crónica de altas dosis de fenobarbital incrementa el metabolismo y la actividad leucopénica de la **Ciclofosfamida**.

El médico tratante debe estar atento a posibles interacciones medicamentosas, deseables o indeseables, aún cuando la **Ciclofosfamida** ha sido utilizada con éxito en forma concomitante con otras drogas, incluyendo otros citostáticos.

El tratamiento con **Ciclofosfamida**, que provoca una marcada y persistente inhibición de la colinesterasa, potencia el efecto de la succinilcolina (suxametonio).

El médico deberá estar atento cuando el paciente haya sido tratado con **Ciclofosfamida** dentro de los 10 días de una anestesia general y el anestesiólogo deberá ser alertado.

Dado que se ha comprobado que la **Ciclofosfamida** es más tóxica en animales adrenalectomizados, puede ser necesario ajustar la dosis tanto de los esteroides de reemplazo como de la **Ciclofosfamida** para los pacientes que han sido sometidos a adrenalectomía.

La **Ciclofosfamida** puede interferir con la cicatrización normal de una herida.

En los casos en los cuales se administra simultáneamente un antihipertensivo, puede aumentar la depresión de la glucemia. La administración concomitante de **Ciclofosfamida** y allopurinol incrementa la mielodisplasia.

#### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos de la fertilidad:**

Ver advertencias.

#### **Embarazo – Lactancia:**

El uso de **Ciclofosfamida** está contraindicado.

#### **Empleo en geriatría:**

Ajustar las dosis de acuerdo al estado general de los pacientes y eventuales deficiencias propias de la edad.

**Empleo en insuficiencia hepática y renal:** Ver Farmacocinética y Advertencias

#### **Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas que se indican a continuación están presentadas en orden decreciente de incidencia. Las reac-

ciones adversas más serias están descriptas en la sección Advertencias.

**Sistema reproductivo:** Ver Advertencias para información sobre los trastornos de la fertilidad.

**Sistema digestivo:** Las náuseas y los vómitos son comunes durante el tratamiento con **Ciclofosfamida**. Pueden observarse anorexia y, con menor frecuencia, malestar abdominal o dolor y diarrea.

Hay informes esporádicos de colitis hemorrágica, ulceración de la mucosa bucal e ictericia durante el tratamiento. Estos efectos adversos remiten generalmente cuando finaliza la terapia con **Ciclofosfamida**.

**Piel y sus estructuras:** La alopecia es común en los pacientes tratados con **Ciclofosfamida**.

El cabello vuelve a crecer después del tratamiento y aún durante el tratamiento continuado, si bien puede ser diferente en textura y color. Ocasionalmente se observa erupción cutánea en los pacientes que reciben la droga.

Se pueden observar pigmentación de la piel y modificaciones en las uñas.

Rara vez se ha descrito síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxico epidérmica.

**Sistema hematopoyético:** en los pacientes tratados con **Ciclofosfamida** aparece leucopenia, que está relacionada con la dosis de la droga y puede ser utilizada como una guía posológica. Es común una leucopenia < 2000 células/mm<sup>3</sup> en los pacientes tratados con una dosis inicial de carga de la droga, y menos frecuente en los pacientes en mantenimiento o tratados con dosis más bajas. El grado de neutropenia es especialmente importante porque se correlaciona con una disminución de la resistencia a las infecciones.

Se ha reportado fiebre en pacientes con neutropenia sin infección documentada.

Ocasionalmente se produce trombocitopenia o anemia en los pacientes tratados con **Ciclofosfamida**. Estas modificaciones hematológicas reversion en general al reducir la dosis o al finalizar el tratamiento. Habitualmente la recuperación de la leucopenia comienza 7 a 10 días después del cese de la terapia.

**Sistema urinario:** Ver Advertencias para información sobre cistitis y fibrosis vesical.

Se han informado casos de uretritis hemorrágica y necrosis tubular renal en pacientes tratados con **Ciclofosfamida**. Estas lesiones reversion en general al finalizar el tratamiento. Habitualmente la recuperación de la leucopenia comienza 7 a 10 días después del cese de la terapia.

**Infecciones:** Ver Advertencias para información sobre la menor resistencia a las infecciones.

**Sistema respiratorio:** se ha informado fibrosis pulmonar intersticial en pacientes tratados con dosis elevadas de **Ciclo-**

**fosfamida** durante un período prolongado. También se han informado casos de neumonitis intersticial.

**Otras reacciones:** Casos esporádicos de reacciones anafilácticas, incluyendo una muerte. Asimismo, se ha reportado un caso de posible sensibilidad cruzada con otros agentes alquilantes.

Se han descrito casos de síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética.

Ocasionalmente malestar, astenia.

#### **Sobredosificación:**

No se conoce un antídoto específico para la **Ciclofosfamida**. La sobredosificación deberá ser tratada con medidas de apoyo, incluyendo el tratamiento adecuado de cualquier infección, mielosupresión o toxicidad cardíaca que pudiera ocurrir concomitantemente.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:  
(011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777"*

#### **Presentación:**

**Ciclofosfamida Microsules 200 mg:**

envases con 6 frascos-ampolla.

**Ciclofosfamida Microsules 500 mg:**

envases con 1 frasco-ampolla

**Ciclofosfamida Microsules 1 g:**

envases con 1 frasco-ampolla

*Conservar a temperatura inferior a 25°C.  
Una vez reconstituido, guardar en heladera y utilizar dentro de las 72 horas.*

*"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"*

*"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"*

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.079

**Director Técnico:** Gabriel Saez. Farmacéutico.

**Elaboración:** Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Fecha última revisión:** 18/3/05

## **MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5 (B1619IEA) Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires. Tel: 03327-452629

[www.microsules.com.ar](http://www.microsules.com.ar)