



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1369**

BUENOS AIRES, 25 FEB 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-024475-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

5. Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para el producto FADA CICLOFOSFAMIDA / CICLOFOSFAMIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 200 mg; 1000 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg, autorizado por el Certificado Nº 24.127.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto- Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 159 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

9. Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1 369

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:


ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de rótulos de fojas 90 a 92, 100 a 102 y 110 a 112, prospectos de fojas 126 a 158, desglosando de fojas 90 a 92 y 126 a 136, para la Especialidad Medicinal denominada FADA CICLOFOSFAMIDA / CICLOFOSFAMIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, 200 mg; 1000 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg, propiedad de la firma FADA PHARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 24.127 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

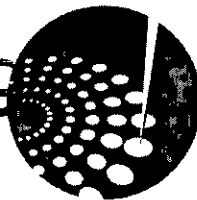
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-024475-10-3

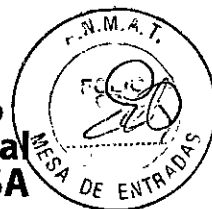
DISPOSICIÓN N° **1 369**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1369



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 1 de 1

PROYECTO DE RÓTULO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA CICLOFOSFAMIDA
CICLOFOSFAMIDA 50 MG
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ciclofosfamida.....	50,00 mg.
Lactosa.....	35,00 mg.
Almidón de maíz.....	12,00 mg.
Polivinilpirrolidona K30.....	2,00 mg.
Talco.....	18,00 mg.
Croscarmelosa Sódica.....	6,00 mg.
Estearato de Magnesio.....	6,00 mg.
Acetofalato de celulosa.....	1,00 mg.
Gelatina.....	0,75 mg.
Carbonato de Calcio.....	7,30 mg.
Dióxido de Titanio.....	0,80 mg.
Poliethylenglicol 6000.....	0,15 mg.
Azúcar c.s.p.....	210,00 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES:

Fada Ciclofosfamida Comprimidos Recubiertos: En envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos (*)

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Lote N°:

Vencimiento:.....

CONSERVACIÓN:

Conservar los envases cerrados por debajo de 25° C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 24.127

Director Técnico: Sebastián Leandro – Farmacéutico

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

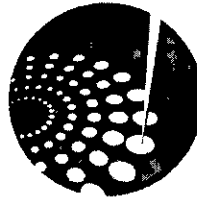
Elaborado en Laprida 43 Localidad Avellaneda, Provincia de Buenos Aires

(*) El rótulo para las presentaciones por 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos es similar.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliani
Apoderada

1369



Laboratorio
Internacional
Argentino S.A.



Página 1 de 1

PROYECTO DE RÓTULO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA CICLOFOSFAMIDA
CICLOFOSFAMIDA 200 MG
INYECTABLE LIOFILIZADO**

FORMULA:

Cada frasco ampolla contiene:

Ciclofosfamida.....200 mg.
Manitol.....160 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES:

Fada Ciclofosfamida Inyectable Liofilizado: En envases conteniendo 3 frascos ampolla (*)

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Lote N°:

Vencimiento:.....

CONSERVACIÓN:

Conservar los envases cerrados por debajo de 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 24.127

Director Técnico: Sebastián Leandro – Farmacéutico

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

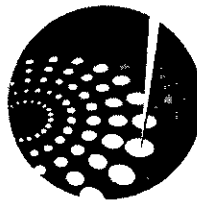
Elaborado en Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

(*) El rótulo para las presentaciones por 5, 6, 10, 25 frascos ampolla es similar.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliani
Apoderada

LA



**Laboratorio
Internacional
Argentino S.A.**



Página 1 de 1

PROYECTO DE RÓTULO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

**FADA CICLOFOSFAMIDA
CICLOFOSFAMIDA 1 G
INYECTABLE LIOFILIZADO**

FORMULA:

Cada frasco ampolla contiene:

Ciclofosfamida..... 1000 mg.
Manitol..... 800 mg.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES:

Fada Ciclofosfamida Inyectable Liofilizado: En envases conteniendo 1 frasco ampolla (*)

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Lote N°:

Vencimiento:.....

CONSERVACIÓN:

Conservar los envases cerrados por debajo de 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado N° 24.127

Director Técnico: Sebastián Leandro – Farmacéutico

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

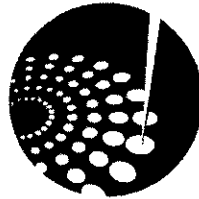
Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

Elaborado en Nazarre 3446/54 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

(*) El rótulo para las presentaciones por 6 frascos ampolla es similar.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliani
Apoderada



1369

Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 1 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

**FADA CICLOFOSFAMIDA
CICLOFOSFAMIDA
INYECTABLE LIOFILIZADO
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA:

FADA CICLOFOSFAMIDA 200 mg:

Cada frasco ampolla contiene:

Ciclofosfamida.....200 mg.
Manitol.....160 mg.

FADA CICLOFOSFAMIDA 1 g:

Cada frasco ampolla contiene:

Ciclofosfamida.....1000 mg.
Manitol.....800 mg.

FADA CICLOFOSFAMIDA 50 mg:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ciclofosfamida.....50,00 mg.
Lactosa.....35,00 mg.
Almidón de maíz.....12,00 mg.
Polivinilpirrolidona K30.....2,00 mg.
Talco.....18,00 mg.
Croscarmelosa Sódica.....6,00 mg.
Estearato de Magnesio.....6,00 mg.
Acetofalato de celulosa.....1,00 mg.
Gelatina.....0,75 mg.
Carbonato de Calcio.....7,30 mg.
Dióxido de Titanio.....0,80 mg.
Polietilenglicol 6000.....0,15 mg.
Azúcar c.s.p.....210,00 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Antineoplásico, inmunosupresor.

INDICACIONES

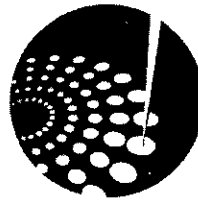
Si bien ciclofosfamida es efectiva como monoterapia en el tratamiento de neoplasias susceptibles, se utiliza frecuentemente en forma concurrente o secuencial con otras drogas antineoplásicas.

Las siguientes neoplasias son susceptibles de ser tratadas con ciclofosfamida:

Linfomas malignos (estadio III y IV), Enfermedad de Hodgkin, linfoma linfocítico (nodular o difuso), Linfoma de tipo de células mixtas, Linfoma histiocítico, Linfoma de Burkitt. .
Mieloma múltiple

Leucemias: leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica crónica (normalmente no es efectiva en crisis blásticas agudas), leucemia aguda mielógena y monocítica, leucemia linfoblástica aguda (stem

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Ardo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacólogo M.N. 18189



1369
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



Página 2 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

cell) en niños (ciclofosfamida administrado durante la etapa de remisión prolongada la duración de la misma).

Micosis fungoide (enfermedad avanzada)

Neuroblastoma (enfermedad diseminada)

Adenocarcinoma de ovario

Retinoblastoma

Carcinoma de mama

Enfermedades No Neoplásicas:

Síndrome nefrótico de cambios mínimos, verificado por biopsia, en niños. Ciclofosfamida debe utilizarse solo en casos cuidadosamente seleccionados de niños con síndrome nefrótico de cambios mínimos, verificado por biopsia, y no como terapia primaria. En niños en los cuales la enfermedad no responde adecuadamente al tratamiento con adrenocorticoides, o en los cuales dicha terapia produce o amenaza con producir efectos adversos intolerables, ciclofosfamida puede inducir una remisión. Ciclofosfamida no está indicada para el tratamiento del síndrome nefrótico en adultos ni para otras enfermedades renales.

Características Farmacológicas/ Propiedades:

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La Ciclofosfamida es una droga antineoplásica sintética, del tipo de las Mostazas Nitrogenadas. Es soluble en agua, solución fisiológica y etanol.

La ciclofosfamida es biotransformada a metabolitos alquilantes activos principalmente en el hígado. Estos metabolitos interfieren con el crecimiento de células malignas susceptibles en rápido crecimiento. Se piensa que el mecanismo de acción involucra uniones cruzadas con DNA de las células cancerígenas.

FARMACOCINÉTICA

La ciclofosfamida es bien absorbida luego de la administración oral, con una biodisponibilidad mayor al 75 %. La droga sin cambios tiene una vida media de 3 e 12 horas. Se elimina principalmente bajo la forma de metabolitos, pero entre el 5% y el 25 % de la dosis se excreta en orina sin cambios. Se han identificado varios metabolitos en orina y plasma, tanto citotóxicos como no citotóxicos.

La concentración de metabolitos en plasma alcanza un máximo entre 2 y 3 horas después de una dosis intravenosa.

La unión a proteínas de la droga sin cambios es baja, pero algunos metabolitos presentan unión a proteínas mayores al 60 %. No se ha demostrado que algún metabolito sea responsable de los efectos terapéuticos o tóxicos de la ciclofosfamida. Si bien se han observado elevados niveles de metabolitos en pacientes con falla renal, no se ha demostrado mayor toxicidad clínica en dichos pacientes.

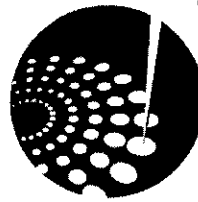
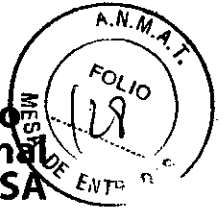
POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de Enfermedades Neoplásicas:

Adultos y niños:

Cuando se utiliza como única droga en la terapia oncológica, la dosis inicial para pacientes sin deficiencias hematológicas usualmente consiste en 40 a 50 mg/kg por vía intravenosa, en dosis divididas a lo largo de un periodo de 2 a 5 días. Otros regímenes

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 18199

**1369****Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Página 3 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

intravenosos incluyen 10 a 15 mg/kg dados cada 7 a 10 días o 3 a 5 mg/kg dos veces por semana.

La dosis usual de ciclofosfamida oral varía en el rango de 1 a 5 mg/kg/día, tanto en la etapa inicial como de mantenimiento.

Se han informado otros regimenes tanto intravenosos como orales. Las dosis deben ser ajustadas en función de la evidencia de actividad antitumoral y/o la leucopenia.

El recuento total de leucocitos es una buena guía para la regulación de la dosis. Disminuciones transitorias del recuento total de glóbulos blancos por debajo de $2000/\text{mm}^3$ (luego de ciclos cortos) o reducciones más persistentes por debajo de $3000/\text{mm}^3$ (con terapias continuas) pueden ser toleradas sin riesgos serios de infección si no hay granulocitopenia marcada.

Cuando ciclofosfamida se incluye en regimenes citotóxicos combinados, puede ser necesario reducir las dosis tanto de ciclofosfamida como de las otras drogas.

Tanto ciclofosfamida como sus metabolitos son dializables, si bien existen diferencias cuantitativas dependiendo del sistema de diálisis utilizado. Los pacientes con función renal comprometida pueden presentar cambios en los parámetros farmacocinéticos del metabolismo de ciclofosfamida, pero no hay evidencia consistente que indique la necesidad de modificar la dosis de pacientes con disminución de la función renal.

Tratamiento de enfermedades No Neoplásicas:

Síndrome nefrótico de cambios mínimos, verificado por biopsia, en niños.

Se recomienda una dosis oral de 2,5 a 3 mg/kg por día, por un período de 60 a 90 días. En varones, la incidencia de oligospermia y azoospermia aumenta si la duración del tratamiento excede los 60 días. Tratamientos por períodos mayores a 90 días aumentan la probabilidad de infertilidad. El tratamiento con corticoesteroides puede disminuirse gradualmente y discontinuarse durante la terapia con ciclofosfamida.

Preparación de las soluciones:

Fada Ciclofosfamida liofilizado debe prepararse para el uso parenteral mediante el agregado de agua para inyectables estéril, en las cantidades indicadas en la siguiente tabla:

Presentación	Volumen de agua
200 mg	10 mL
1 g	50 mL

Previo a su utilización, las soluciones parenterales deben ser observadas por material particulado o color extraño.

Las soluciones de Fada Ciclofosfamida pueden ser inyectadas o infundidas por vía intravenosa en las siguientes soluciones:

Dextrosa 5%

Dextrosa 5% en solución fisiológica

Solución de Ringer lactato

Solución de cloruro de sodio 0,45%

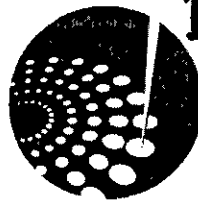
Solución de lactato de sodio 1/6 molar

Las soluciones reconstituidas de ciclofosfamida son químicamente estables por 24 hs a temperatura ambiente y por 6 días conservadas en heladera.

Es recomendable utilizar las soluciones inmediatamente después de preparadas.

El producto no contiene conservantes, de modo tal que deben extremarse las precauciones

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 19129

**1369****Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Página 4 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

para asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas.

CONTRAINDICACIONES

Ciclofosfamida este contraindicada en pacientes que hayan mostrado hipersensibilidad previa a la droga. El uso continuo de ciclofosfamida está contraindicado en pacientes con depresión severa de la función de la médula ósea. **(Ver Precauciones y Advertencias).**

ADVERTENCIAS**Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad:**

Algunos pacientes tratados con ciclofosfamida, sola o en combinación con otras drogas, han desarrollado neoplasias secundarias. Las más frecuentemente observadas han sido neoplasias de vejiga urinaria, mieloproliferativas o linfoproliferativas.

Las neoplasias secundarias se han detectado con mayor frecuencia en pacientes tratados por neoplasias primarias mieloproliferativas o linfoproliferativas, o por enfermedades no neoplásicas en las cuales se cree que se involucran en forma patológica procesos inmunes.

En algunos casos, la neoplasia secundaria se desarrolla varios años después de la discontinuación del tratamiento con ciclofosfamida. Las neoplasias de la vejiga urinaria han ocurrido generalmente en pacientes con cistitis hemorrágica previa.

En los casos de pacientes tratados con regímenes que incluyen ciclofosfamida para el tratamiento de tumores sólidos, solo se han informado casos aislados de neoplasias secundarias.

Se debe considerar la posibilidad de la aparición de neoplasias secundarias inducidas por ciclofosfamida en la evaluación de la relación riesgo-beneficio del uso de esta droga.

La ciclofosfamida puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas, y se han reportado casos de dichas malformaciones. Si esta droga se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está siendo tratada con ciclofosfamida, se le debe informar acerca de los riesgos potenciales para el feto.

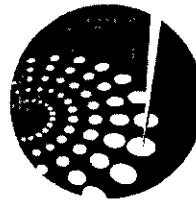
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas.

La ciclofosfamida interfiere con la ovogénesis y la espermatogénesis, y puede causar esterilidad en ambos sexos. La aparición de esterilidad parece estar relacionada con la dosis de ciclofosfamida, la duración del tratamiento y el estado de la función gonadal al comienzo del tratamiento. La esterilidad inducida por ciclofosfamida puede ser irreversible en algunos pacientes.

Una significativa proporción de mujeres tratadas con ciclofosfamida desarrollan amenorrea asociada con disminución de la secreción de estrógeno y aumento de la secreción de gonadotropinas. Las pacientes afectadas generalmente regularizan sus ciclos menstruales pasados algunos meses de la finalización del tratamiento. Las niñas tratadas con ciclofosfamida durante la preadolescencia generalmente desarrollan caracteres sexuales secundarios normales y tienen menstruaciones normales. Se han informado fibrosis ováricas con pérdida aparentemente completa de células germinales luego del tratamiento prolongado con ciclofosfamida en preadolescencia avanzada. Niñas tratadas con ciclofosfamida durante la preadolescencia han concebido posteriormente.

Los hombres tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia asociadas con aumento de la secreción de gonadotropina, pero manteniendo secreción normal de testosterona. La libido y la potencia sexual de estos pacientes no se ven afectadas. Niños tratados con ciclofosfamida durante la preadolescencia desarrollan caracteres sexuales secundarios normales, pero pueden presentar oligospermia o azoospermia y secreción incrementada de gonadotropinas.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Alfio Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15100



1369
Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 5 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

Puede presentarse algún grado de atrofia testicular. La azoospermia inducida por ciclofosfamida es reversible en algunos pacientes, no obstante la misma puede no presentarse hasta varios años después de terminada la terapia. Hombres temporariamente estériles a causa de ciclofosfamida han tenido posteriormente hijos normales.

Sistema Urinario

Los pacientes tratados con ciclofosfamida pueden desarrollar cistitis hemorrágica. Esta condición rara vez es severa o fatal. Asimismo puede desarrollarse fibrosis de la vejiga urinaria, en algunos casos extensiva, acompañando o no a la cistitis. Pueden aparecer células epiteliales atípicas en la orina. Estos efectos adversos aparentemente dependen de la dosis de ciclofosfamida y de la duración del tratamiento. Se piensa que el daño a la vejiga se debe a metabolitos de ciclofosfamida excretados en la orina. El aumento forzado de la ingesta de líquidos ayuda a asegurar un flujo abundante de orina, aumentando la frecuencia de las micciones y reduciendo el tiempo de permanencia de la droga en la vejiga. Esto ayuda a prevenir la cistitis.

La hematuria usualmente se soluciona en unos días luego de discontinuar el tratamiento, pero puede persistir. Extraordinariamente puede requerirse tratamiento médico o quirúrgico de soporte, para tratar casos prolongados de cistitis hemorrágica severa. Normalmente es necesario discontinuar la terapia con ciclofosfamida a instancias de una cistitis hemorrágica severa.

Toxicidad cardiaca

Si bien se han informado algunos casos de disfunción cardiaca con el uso de dosis recomendadas de ciclofosfamida, no se ha podido establecer una relación causal. Se ha reportado toxicidad cardiaca aguda con dosis tan bajas como $2,4 \text{ g/m}^2$ o tan altas como 26 g/m^2 , normalmente como parte de un régimen antineoplásico intensivo con varias drogas o en conjunción con procedimientos de trasplante.

En muy pocos casos, y con dosis altas de ciclofosfamida, han ocurrido casos de falla cardiaca congestiva severa, y a veces fatal, luego de la primera dosis de ciclofosfamida. El examen histopatológico mostró en primera instancia miocarditis hemorrágica. Se ha observado hemopericardio secundario o miocarditis hemorrágica y necrosis miocárdica. Se ha informado pericarditis independiente de hemopericardio.

No se observan anomalías cardíacas residuales, evidenciadas por electrocardiograma o ecocardiograma, en los pacientes que sobrevivieron a episodios de aparente toxicidad cardiaca asociada a altas dosis de ciclofosfamida.

Se informó que ciclofosfamida potencia la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina.

Infecciones

El tratamiento con ciclofosfamida puede causar supresión significativa de la respuesta inmune. En pacientes severamente inmunosuprimidos se pueden desarrollar infecciones graves y en algunos casos fatales. El tratamiento con ciclofosfamida no debe ser indicado, o debe ser interrumpido o la dosis reducida en pacientes que presenten o desarrollen una infección viral, bacteriana, fúngica, protozoaria o helmíntica.

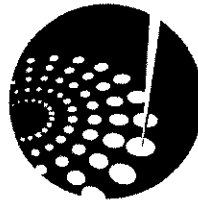
Otros

Se han informado reacciones anafiláticas, en algunos casos fatales. Se ha informado posible sensibilización cruzada con otros agentes alquilantes.

PRECAUCIONES

General: se debe prestar especial atención al posible desarrollo de toxicidad en los pacientes tratados con ciclofosfamida en los cuales se presenta alguna de estas condiciones:

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

Leucopenia
Trombocitopenia
Infiltración de células tumorales en médula ósea
Radioterapia previa
Terapia previa con otros agentes citotóxicos
Disminución de la función hepática
Disminución de la función renal

Pruebas para el seguimiento de la respuesta:

Durante el tratamiento con ciclofosfamida se debe monitorear regularmente el perfil hematológico del paciente (principalmente neutrófilos y plaquetas) para determinar el grado de supresión hemotopoyética. Asimismo se debe controlar en forma regular la orina para detectar células rojas que pueden preceder a una cistitis hemorrágica.

Interacciones:

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

Si bien ciclofosfamida se ha utilizado exitosamente en combinación con otras drogas, incluyendo otros antineoplásicos, el médico debe estar alerta ante la posibilidad de efectos combinados, deseables o no, con otras drogas.

El tratamiento con ciclofosfamida, al producir una inhibición marcada y persistente de la actividad de la colinesterasa, potencia los efectos del cloruro de succinilcolina.

Si un paciente ha sido tratado con ciclofosfamida dentro de los 10 días previos a una anestesia general, se debe prevenir al anestesista.

Adrenalectomía: Debido a un aumento de la toxicidad de ciclofosfamida, en estos pacientes deberán ajustarse las dosis de ciclofosfamida y de esteroides de reemplazo.

Cicatrización de heridas: ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización de heridas.

Carcinogénesis mutagénesis y fertilidad: ver Advertencias.

Embarazo: categoría D para el embarazo. Ver Advertencias.

Lactancia: la ciclofosfamida se excreta en la leche materna. Debido al riesgo de reacciones adversas graves y al potencial tumorigénico de la ciclofosfamida, se debe evaluar discontinuar, con la lactación o del tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Uso en insuficiencia renal: Los pacientes con función renal comprometida pueden presentar cambios en los parámetros farmacocinéticos del metabolismo de ciclofosfamida, pero no hay evidencia consistente que indique la necesidad de modificar la dosis de pacientes con disminución de la función renal.

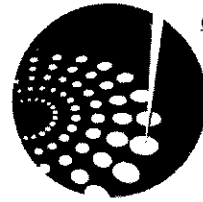
REACCIONES ADVERSAS

La información respecto de las reacciones adversas se muestra ordenada por sistema corporal afectado o tipo de reacción, y en orden decreciente de incidencia. Las reacciones más graves se informan en la sección Advertencias.

Sistema reproductivo: ver Advertencias.

Sistema digestivo: náuseas y vómitos son comunes durante la terapia con ciclofosfamida. Asimismo pueden ocurrir anorexia y, menos frecuentemente, malestar o dolor a estomacal y diarrea. Hay reportes aislados de colitis hemorrágica, ulceración de la mucosa oral e ictericia durante la terapia con ciclofosfamida. Estos efectos adversos generalmente remiten al discontinuar el tratamiento con ciclofosfamida.

Piel y anexos: la alopecia es común entre los pacientes tratados con ciclofosfamida. El pelo normalmente vuelve a crecer luego del tratamiento o aun durante el curso del mismo, aunque puede presentar diferente textura y color. Ocasionalmente puede ocurrir rash cutáneo;



PROYECTO DE PROSPECTO

también pueden presentarse modificaciones en la pigmentación de la piel y cambios en las uñas.

Durante la vigilancia post-comercialización se han reportado muy raramente casos de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; debido a la naturaleza espontánea de los reportes de efectos adversos, no se ha establecido una relación causal definitiva con ciclofosfamida.

Sistema Hematopoyético: Se presenta leucopenia en los pacientes tratados con ciclofosfamida; la misma está relacionada con la dosis y puede ser utilizada como una guía para la dosificación. Leucopenia menor a 2000 células/mm³ se observa comúnmente en pacientes tratados con una dosis de carga inicial de droga, y menos frecuentemente en pacientes con dosis de mantenimiento menores. El grado de neutropenia es de particular importancia dada su correlación con la resistencia a las infecciones. También se ha informado presencia de fiebre sin infección documentada en pacientes neutropénicos.

Ocasionalmente los pacientes tratados con ciclofosfamida presentan trombocitopenia o anemia. Estos efectos usualmente se revierten al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. En el caso de leucopenia, la recuperación comienza 7 a 10 días después de finalizada la terapia.

Sistema Urinario: ver Advertencias.

Se ha informado la aparición de uretritis hemorrágica y necrosis tubular renal en pacientes tratados con ciclofosfamida. Estas lesiones normalmente se resuelven con el cese de la terapia.

Infecciones: ver Advertencias

Carcinogénesis: ver Advertencias

Sistema Respiratorio: se ha informado la aparición de Pneumonitis Intersticial. También se ha informado Fibrosis pulmonar intersticial en pacientes tratados con altas dosis de ciclofosfamida durante periodos prolongados.

Otros: Se han informado reacciones anafilácticas, en algunos casos asociadas con muerte. Se ha informado posible sensibilización cruzada con otros agentes alquilantes.

Se ha reportado aparición de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética con el uso de ciclofosfamida. También se ha informado malestar y astenia.

SOBREDOSIS

No se conoce antídoto específico para la sobredosis de ciclofosfamida. La sobredosis se debe tratar con medidas de soporte, incluyendo el tratamiento apropiado de cualquier infección concurrente, mielosupresión o toxicidad cardiaca que pudiese presentarse.

Ante la eventualidad de una sobredosis o uso accidental de cualquier medicamento, la ANMAT recomienda comunicarse con alguno de sus Centros de Farmacovigilancia:

Capital Federal: Centro de Intoxicaciones.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: (011) 4941-6191/6012.

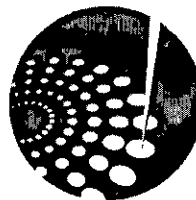
Hospital Dr. Juan A Fernández: (011) 4801-5555.

Provincia de Buenos Aires: Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

La Plata: Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata: (0221) 440117.

Rosario: Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario: (0341) 460077.

Córdoba: Subsecretaría de Programación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba: (0351) 4604351.



1369
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**



Página 8 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

PRESENTACION

FADA CICLOFOSFAMIDA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg x 20, 30, 40, 50, 60 y 100
Comprimidos recubiertos.

FADA CICLOFOSFAMIDA 200 mg INYECTABLE LIOFILIZADO x 5, 6, 10 y 25 Frascos
ampolla.

FADA CICLOFOSFAMIDA 1 g INYECTABLE LIOFILIZADO x 1y 6 Frascos ampolla.

CONSERVACION

FADA CICLOFOSFAMIDA INYECTABLE LIOFILIZADO Y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS se
deben conservar a temperatura inferior a 25° C y protegidos de la humedad.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede
repetirse sin nueva receta médica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA RECETA MÉDICA.

"MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 24.127

Comprimidos recubiertos Elaborados en Laprida 43 Localidad Avellaneda, Provincia de Buenos Aires
Inyectable Liofilizado Elaborado en Nazarre 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

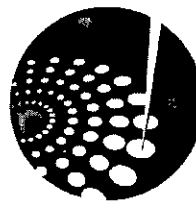
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

Director Técnico: Sebastián Leandro - Farmacéutico

Fecha de última revisión

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

a) **ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO: CONSULTE A SU MÉDICO** si Ud. padece de hipersensibilidad a la Ciclofosfamida o de depresión severa de la función de la médula ósea.

Se aconseja a las mujeres en edad fértil que deban ser tratadas con Ciclofosfamida, que eviten quedar embarazadas.

La Ciclofosfamida se excreta en la leche materna. Debido al riesgo de reacciones adversas graves y al potencial tumorigénico de la ciclofosfamida, se debe evaluar discontinuar con la lactación o del tratamiento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

b) **USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO**

¿Cuánto, cuándo y cómo usarlo?. Dadas las Características Farmacológicas y las Propiedades de la Ciclofosfamida, el tiempo y modo de administración debe ser exclusivamente indicado por el Médico, en forma individual para cada paciente.

c) **MODO DE CONSERVACION:**

FADA CICLOFOSFAMIDA INYECTABLE LIOFILIZADO Y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS se deben conservar a temperatura inferior a 25° C y protegidos de la humedad.

d) **EFFECTOS INDESEABLES:**

La información respecto de las reacciones adversas que puede producir la Ciclofosfamida se muestra ordenada por sistema corporal afectado o tipo de reacción, y en orden decreciente de incidencia.

Sistema reproductivo: La Ciclofosfanida puede producir esterilidad masculina (con riesgo de atrofia testicular) y femenina y/o daño fetal. En la Mujer puede producir amenorrea.

Sistema digestivo: Náuseas y vómitos son comunes durante la terapia con ciclofosfamida. Asimismo pueden ocurrir anorexia y, menos frecuentemente, malestar o dolor a estomacal y diarrea. Hay reportes aislados de colitis hemorrágica, ulceración de la mucosa oral e ictericia durante la terapia con ciclofosfamida. Estos efectos adversos generalmente remiten al discontinuar el tratamiento con ciclofosfamida.

Piel y anexos: La alopecia es común entre los pacientes tratados con ciclofosfamida. El pelo normalmente vuelve a crecer luego del tratamiento o aun durante el curso del mismo, aunque puede presentar diferente textura y color.

Ocasionalmente puede ocurrir rash cutáneo; también pueden presentarse modificaciones en la pigmentación de la piel y cambios en las uñas.

Durante la vigilancia post-comercialización se han reportado muy raramente casos de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; debido a la naturaleza espontánea de los reportes de efectos adversos, no se ha establecido una relación causal definitiva con ciclofosfamida.

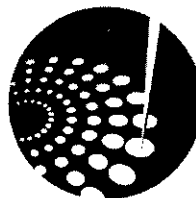
Sistema Hematopoyético: Se presenta leucopenia en los pacientes tratados con Ciclofosfamida; la misma está relacionada con la dosis.

El grado de neutropenia es de particular importancia dada su correlación con la resistencia a las infecciones.

También se ha informado presencia de fiebre sin infección documentada en pacientes neutropénicos.

Ocasionalmente los pacientes tratados con ciclofosfamida presentan trombocitopenia o anemia.

Sistema Urinario: Se ha informado la aparición de uretritis hemorrágica, necrosis tubular renal y fibrosis de vejiga en pacientes tratados con ciclofosfamida. Estas lesiones normalmente se



1369

Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 10 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

resuelven con el cese de la terapia.

Infecciones: El tratamiento con Ciclofosfamida puede causar supresión significativa de la respuesta inmune. En pacientes severamente inmunosuprimidos se pueden desarrollar infecciones graves y en algunos casos fatales. El tratamiento con Ciclofosfamida no debe ser indicado, o debe ser interrumpido o la dosis reducida en pacientes que presenten o desarrollen infecciones.

Carcinogénesis: Algunos pacientes tratados con ciclofosfamida, sola o en combinación con otras drogas, han desarrollado neoplasias secundarias. Las más frecuentemente observadas han sido neoplasias de vejiga urinaria, mieloproliferativas o linfoproliferativas.

Sistema Respiratorio: Se ha informado la aparición de Pneumonitis Intersticial. También se ha informado Fibrosis pulmonar intersticial en pacientes tratados con altas dosis de ciclofosfamida durante periodos prolongados.

Otros: Se han informado reacciones anafilácticas atribuidas a la Ciclofosfamida, en algunos casos asociadas con muerte. Se ha informado posible sensibilización cruzada con otros agentes alquilantes.

Se ha reportado aparición de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética con el uso de Ciclofosfamida. También se ha informado malestar y astenia.

e) RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas".

f) PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO:

Se debe prestar especial atención al posible desarrollo de toxicidad en los pacientes tratados con Ciclofosfamida en los cuales se presenta alguna de estas condiciones:

Leucopenia

Trombocitopenia

Radioterapia previa

Terapia previa con otros agentes citotóxicos

Disminución de la función hepática

Disminución de la función renal

Durante el tratamiento con Ciclofosfamida se debe monitorear regularmente el perfil hematológico del paciente (principalmente neutrófilos y plaquetas).

Asimismo se debe controlar en forma regular la orina para detectar células rojas que pueden preceder a una cistitis hemorrágica.

Interacciones:

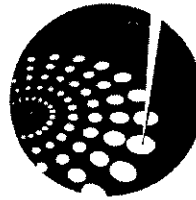
La velocidad de metabolismo y la actividad leucopénica de la Ciclofosfamida se incrementan por administración crónica de altas dosis de Fenobarbital.

Si bien la Ciclofosfamida se ha utilizado exitosamente en combinación con otras drogas, incluyendo otros antineoplásicos, pueden presentarse efectos combinados, deseables o no, con otras drogas.

El tratamiento con Ciclofosfamida potencia los efectos del cloruro de succinilcolina.

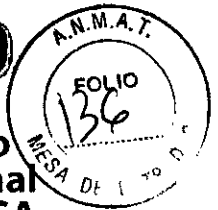
Si un paciente ha sido tratado con ciclofosfamida dentro de los 10 días previos a una anestesia general, se debe prevenir al anestesista.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



1369

Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 11 de 11

PROYECTO DE PROSPECTO

La Ciclofosfamida puede interferir con la cicatrización de heridas.

Uso en insuficiencia renal: Los pacientes con función renal comprometida pueden presentar cambios en los parámetros farmacocinéticos del metabolismo de ciclofosfamida, pero no hay evidencia consistente que indique la necesidad de modificar la dosis de pacientes con disminución de la función renal.

PRESENTACION:

FADA CICLOFOSFAMIDA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 50 mg x 20, 30, 40, 50, 60 y 100
Comprimidos recubiertos.

FADA CICLOFOSFAMIDA 200 mg INYECTABLE LIOFILIZADO x 5, 6, 10 y 25 Frascos
ampolla.

FADA CICLOFOSFAMIDA 1 g INYECTABLE LIOFILIZADO x 1 y 6 Frascos ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO.

FADA CICLOFOSFAMIDA INYECTABLE LIOFILIZADO Y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS se
deben conservar a temperatura inferior a 25° C y protegidos de la humedad.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA RECETA MÉDICA. MANTENER ESTE Y
TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N° 24.127

Director Técnico: Sebastián Leandro - farmacéutico

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641/45 - Capital Federal - Rep. Argentina

Comprimidos recubiertos Elaborados en Laprida 43 Localidad Avellaneda, Provincia de Buenos Aires
Inyectable Liofilizado Elaborado en Nazarre 3446 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Handwritten mark

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 13139