

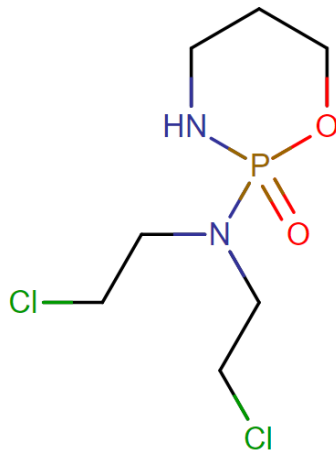
GENERALIDADES

Denominación común internacional: Ciclofosfamida

Sinonimias: CPM

Nomenclatura IUPAC: 2-[bis(2-cloroetil)amino]-1,3,2λ⁵-oxazafosfinan-2-ona

Estructura química:



FAMILIA: Agente alquilante. Mostazas Nitrogenadas.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Es una prodroga que debe ser metabolizada en el hígado a su forma activada, la mostaza fosforamida, la cual alquila o se une al DNA. Sus efectos citotóxicos son debidos principalmente a la formación de enlaces cruzados entre hebras de DNA y RNA y la inhibición de la síntesis proteica. Estos efectos no son ciclo-celular específicos. La ciclofosfamida también posee elevado poder inmunosupresor.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción: oral: Biodisponibilidad mayor al 75%

Distribución: 20% unión a proteínas, algunos metabolitos se unen en un porcentaje mayor a 60 %; Volumen de distribución 30-50 litros (se aproxima al agua corporal total). Atraviesa barrera hematoencefálica pero no alcanza la concentración suficiente como para tratar la leucemia meníngea.

Metabolismo: Hepático a metabolitos activos (acroleína, 4-aldofosfamida, 4-hiperoxíciclofosfamida y mostaza no nitrogenada).

Eliminación: en orina 10-20 % como fármaco inalterado, en heces 4 %.

Vida media: IV de 3-12 h, niños 4 h, adultos 6 a 8 h.

Presentación:

- Frasco ampolla 1g y 200 mg. Polvo liofilizado.
- Comprimidos 50 mg.

Clasificación de riesgo NIOSH: Grupo 1.

PREPARACIÓN

Reconstitución:

Presentación	Solvente	Volumen	Cc final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
1000 mg	AD/SF	50 ml	20	SI	NO	Sc. translúcida/ Amarillo claro	6 días ^{4,3}	HEL
200 mg		10 ml					24 hs ^{4,3}	T.AMB

Reconstitución

Solvente	Concentración final mg/ml	Compatible con PVC	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF, DX5%	1- 10	SI	NO	7 días ⁴	HEL. PL**
	0,24-6,4	SI	NO	7 días ⁴	T.AMB. PL

** Es estable sin protección frente a la luz solar hasta 8 h.

Estabilidad en mezclas

Drogas	CC mg/ml	Solvente	Estabilidad	Conservación
Ciclofosfamida	1	SF	7 días ⁴	T.AMB
Mesna	1			
Ciclofosfamida	1			
Mesna	0.2			
Ciclofosfamida	5	SF	24 hs ³	T.AMB
Mesna	1			
Ciclofosfamida	10			
Mesna	2			
Ciclofosfamida	10			
Mesna	10			

Esquema	Drogas	Concentración mg/ml	Solvente	Estabilidad	Conservación
DT PACE VDT PACE DCEP	Cisplatino	0,2	SF	7 días ⁴	T.AMB/PL
	Etopósido	0,2			
	Ciclofosfamida	0,2			

ADMINISTRACIÓN

Potencial emetógeno: moderado (IV \leq 1500 mg/ m² y todas las dosis orales) o alto (IV >1500 mg/ m²)

Vías de administración: IV- oral

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: Irritante

Pre Medicación /medicación concomitante recomendada:

1. Hidratación: 2 litros/ días adultos y 3 l/m2/día en pacientes pediátricos 1 o 2 días antes de la infusión. Se recomienda la administración matutina de ciclofosfamida para asegurar la hidratación durante todo el día y disminuir la cantidad del fármaco que queda en la vejiga durante la noche.
2. Antieméticos

3. Mesna: Reducción de riesgo de cistitis hemorrágica (100% de la dosis de ciclofosfamida, 60% en 3 dosis de 20% cada 4 h, o dosis fija según protocolo)

Tiempo de infusión: 15- 60 minutos hasta 6 horas dosis > 1800 mg/m²

Orden de infusión según esquemas combinados: Sin datos

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: IV

Esquema hiper-CVAD: 300 mg /m² durante 3 horas (con mesna) cada 12 horas para 6 dosis los días 1, 2 y 3 durante ciclos impares (ciclos 1, 3, 5, 7) de una fase de 8 ciclos.

Esquema GATLA: Inducción 1000 mg/m². Consolidación Riego alto: 200 mg/m² c/12 por 5 dosis.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE, en recaída o refractaria:

Oral (terapia de dosis baja): 50 a 100 mg una vez al día (en combinación con corticosteroides).

CÁNCER DE MAMA:

Esquema AC: IV: 600 mg/m² el día 1 cada 21 días (en combinación con doxorrubicina) durante 4 ciclos.

Esquema CMF: Oral: 100 mg/m²/día, días 1 a 14 cada 28 días (en combinación con metotrexato y fluorouracilo) durante 6 ciclos o IV: 600 mg/m² el día 1 cada 21 días (en combinación con metotrexato y fluorouracilo).

Esquema con docetaxel: IV: 600 mg/m² cada 21 días (combinado con docetaxel) durante 4 a 6 ciclos.

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA: IV

Esquema R-FC: 250 mg/m²/día durante 3 días cada 28 días (en combinación con rituximab y fludarabina) durante 6 ciclos.

SARCOMA DE EWING: IV

Esquema VAC/IE: VAC: 1200 mg/m² (más mesna) en el día 1 de un ciclo de tratamiento de 21 días (en combinación con vincristina y doxorrubicina, luego dactinomicina cuando la doxorrubicina llega a la dosis máxima acumulada), se alterna con esquema IE (ifosfamida y etopósido) durante un total de 17 ciclos.

TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES DE ALTO RIESGO: IV

Esquema EMA/CO: 600 mg/m² el día 8 del ciclo de tratamiento de 2 semanas (en combinación con etopósido, metotrexato, dactinomicina y vincristina), se continúa durante al menos 2 ciclos de tratamiento después de un nivel normal de hCG

ACONDICIONAMIENTO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS:

Trasplante no mieloablativo (alogénico):

750 mg/m²/ día durante 3 días, comenzando 5 días antes del trasplante (en combinación con fludarabina).

Trasplante mieloablativo:

- 100 mg/kg (basado en el peso corporal ideal [PBI], a menos que el peso real sea <95% del PBI) como dosis única 2 días antes del trasplante (en combinación con irradiación corporal total y etopósido).
- 50 mg/kg/día durante 4 días comenzando 5 días antes del trasplante (con o sin globulina antitumoral).
- 50 mg/kg/día durante 4 días comenzando 5 días antes del trasplante (en combinación con busulfán).
- 60 mg/kg/día durante dos días (en combinación con busulfán e irradiación corporal total).
- 1800 mg/m²/día durante 4 días comenzando 7 días antes del trasplante (en combinación con etopósido y carmustina).

LINFOMA DE HODGKIN:

Esquema BEACOPP: 650 mg/m² el día 1 cada 3 semanas (en combinación con bleomicina, etopósido, doxorubicina, vincristina, procarbazona y prednisona) durante 8 ciclos

Esquema escalonado de BEACOPP: 1200 mg/m² el día 1 cada 3 semanas (en combinación con bleomicina, etopósido, doxorubicina, vincristina, procarbazona y prednisona) durante 8 ciclos

TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA, refractaria:

- Oral: 1 a 2 mg/kg/ día durante al menos 16 semanas o 50 a 200 mg/día.
- IV: 300 a 1000 mg/m² para 1 a 3 dosis cada 2 a 4 semanas.

NEFRITIS LÚPICA: IV

500 mg una vez cada 2 semanas para 6 dosis o 500 a 1000 mg/m² una vez al mes para 6 dosis o 500 a 1000 mg/m² cada mes durante 6 meses, luego cada 3 meses durante un total de al menos 2,5 años.

POLIANGEITIS MICROSCÓPICA (en combinación con glucocorticoides):

Dosis baja: Oral: 2 mg/kg/día o 2 mg/kg/día hasta la remisión, seguido de 1,5 mg/kg/día durante 3 meses adicionales.

Pulso: IV: 15 mg/kg (dosis máxima: 1200 mg) cada 2 semanas para 3 dosis, seguidos de pulsos de mantenimiento de 15 mg/kg (dosis máxima: 1200 mg) IV cada 3 semanas o de 2,5 a 5 mg/kg/día por vía oral los días 1, 2 y 3 cada 3 semanas hasta la remisión y luego durante 3 meses adicionales.

MIELOMA MÚLTIPLE

IV y oral: Esquema CyBorD: 300 mg/m² los días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas (en combinación con bortezomib y dexametasona) durante 4 ciclos; puede continuar más allá de los 4 ciclos o 500 mg/m² los días 1, 8 y 15 cada 3 semanas (en combinación con bortezomib y dexametasona) durante 8 ciclos.

IV: Esquema DT-PACE: 400 mg/m²/día administrados como una infusión continua de 24 h los días 1 a 4 de cada ciclo; repetir cada 4 a 6 semanas (en combinación con dexametasona, talidomida, doxorubicina, cisplatino y etopósido).

IV: Esquema VDT-PACE: 400 mg/m²/día administrados como una infusión continua de 24 h los días 1 a 4 de cada ciclo; repetir cada 4 a 6 semanas (en combinación con bortezomib, dexametasona, talidomida, doxorubicina, cisplatino y etopósido).

IV: Esquema DCEP: 400 mg/m²/día administrados como infusión continua los días 1 a 4 cada 21 días (en combinación con etopósido, cisplatino y dexametasona) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

LINFOMA NO HODGKIN: IV

Esquema R-CHOP: 750 mg/m² el día 1 cada 3 semanas (en combinación con rituximab, doxorubicina, vincristina y prednisona) durante 8 ciclos.

Esquema R-EPOCH: 750 mg/m² el día 5 cada 3 semanas (en combinación con rituximab, etopósido, prednisona, vincristina y doxorubicina) durante 6 a 8 ciclos.

Esquema CODOX-M/IVAC (linfoma de Burkitt): Ciclos 1 y 3 (CODOX-M): 800 mg/m² el día 1, seguidos de 200 mg/m² los días 2 a 5 u 800 mg/m² los días 1 y 2, en combinación con vincristina, doxorubicina y metotrexato; CODOX-M se alterna con IVAC (etopósido, ifosfamida y citarabina) durante un total de 4 ciclos.

TUMOR MALIGNO DE CÉLULAS GERMINALES DE OVARIO: IV

150 mg/m² los días 1 a 5 cada 28 días (en combinación con dactinomicina y vincristina) durante al menos 10 ciclos.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO: IV

750 mg/m² el día 1 cada 3 o 4 semanas (en combinación con dacarbazina y vincristina). Es posible que se necesiten datos adicionales para definir mejor la función de la dacarbazina en esta afección.

RABDOMIOSARCOMA: IV

Adultos <50 años:

Esquema VAC

Riesgo bajo: 1200 mg/m² cada 21 días (en combinación con mesna, vincristina y dactinomicina) durante 4 ciclos.

Riesgo intermedio: 2200 mg/m² cada 21 días (en combinación con mesna, vincristina y dactinomicina) durante 14 ciclos.

CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO REFRACTARIO: IV

1000 mg/m² (máximo: 2000 mg) el día 1 cada 3 semanas (en combinación con doxorubicina y vincristina) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL RELACIONADA CON LA ESCLEROSIS SISTÉMICA:

Oral: Inicial: 1 mg/kg/día (redondeado a los 25 mg más cercanos); puede aumentar la dosis diaria según la respuesta y la tolerancia en 25 mg una vez al mes hasta 2 mg/kg/día o 50 a 100 mg diarios inicialmente (según el peso), seguido de una titulación de hasta 1,8 a 2,3 mg/kg/día (máximo: 200 mg/día); consulte el protocolo para obtener más detalles.

IV: Inducción: 500 mg/m² cada 4 semanas durante 6 dosis (en combinación con prednisolona durante 3 meses, seguida de una disminución gradual); si las pruebas de función pulmonar mejoran o son estables, se administra ciclofosfamida de mantenimiento 500 mg/m² cada 12 semanas durante 18 meses. Después de 2 años de terapia, se administra un mantenimiento adicional con un agente inmunosupresor como azatioprina, micofenolato o metotrexato; consultar el protocolo para obtener más

detalles o 600 mg/m² cada 4 semanas para 6 dosis (en combinación con prednisona), seguido de tratamiento de mantenimiento con azatioprina.

UVEÍTIS:

Oral: 20 a 100 mg al día o 100 a 150 mg al día o 1 a 3 mg/kg/día; ajustar la dosis según la respuesta o la toxicidad. Puede utilizar la dosificación intravenosa para casos más resistentes.

IV: 750 a 1000 mg cada 4 semanas.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM:

Esquema DRC: Oral: 100 mg/m² dos veces al día los días 1 a 5 cada 21 días (en combinación con dexametasona y rituximab) durante 6 ciclos.

Esquema FCR: IV: 250 mg/m² una vez al día los días 2 a 4 cada 28 días (en combinación con fludarabina y rituximab) durante hasta 6 ciclos.

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción Renal: Adultos y pediátricos

- CrCl ≥ 10 ml / minuto: administrar el 100% de la dosis.
- CrCl < 10 ml / minuto: Administrar el 75% de la dosis.
- Hemodiálisis: administrar 50 % después de diálisis.

Ajuste de dosis por disfunción Hepática: Adultos y pediátricos

- BT 3,1-5 mg/dl o transaminasas >3 veces el valor normal: 75 % de la dosis.
- BT >5: omitir administración.

Otros ajustes:

-Toxicidad hematológica, puede requerir disminución de dosis o interrumpir el mismo (no utilizar si Neutrófilos \leq a 1500 /mm³ o plaquetas < 50000/mm³).

EFFECTOS ADVERSOS

	Efectos adversos > 10%	Efectos adversos < 1 %
Cardiovascular		Taponamiento cardíaco, cardiotoxicidad, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico
SNC		Neurotoxicidad
Dermatológico	Alopecia reversible	Eritema multiforme, tumor maligno de dermis, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica
Gastrointestinal	Dolor abdominal, anorexia, diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis	Hemorragias, colitis hemorrágica,
Hematológico	Anemia, Neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Genitourinario	Cistitis hemorrágica, esterilidad	hematuria, fibrosis urinaria
Hepático		Hepatotoxicidad
Inmunológico	Infecciones	
Reproductor	Aumento del nivel de Hormona coriónica humana/ amenorrea	Atrofia testicular
Respiratorio		Distrés respiratorio, reacción anafiláctica

BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00531> Último acceso 07/12/2020.
2. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 07/12/2020.
3. Stabilis. Disponible en <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=53> Último acceso 07/12/2020.
4. Micromedex. Disponible en <https://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso 07/12/2020.
5. Guía hematológica Sociedad Hematológica Argentina. http://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2019.asp Último acceso 11/11/2020
6. D. Conde-Estévez, J. Mateu-de Antonio. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. Farm Hosp. 2012; 36(1):34-42
7. NCCN Guidelines Antiemesis Version 2.2020. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf Último acceso 26/09/2020.

Versión	Fecha	Descripción	Responsables
0	08/12/2020	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia