



IFOSFAMIDA

Versión: 0

Fecha: 10/08/20

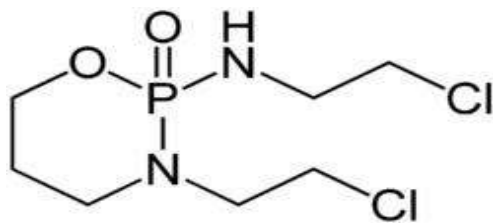
GENERALIDADES

Denominación común internacional: Ifosfamida

Sinonimias: No tiene

Nomenclatura IUPAC: N, 3-bis (2-cloroetil) -1, 3, 2-oxazafosfinan-2-amida-2-óxido

Estructura química:



Familia: Agentes alquilantes, derivado de la mostaza nitrogenada.

MECANISMO DE ACCIÓN:

La ifosfamida provoca la ruptura de cadenas de ADN al unirse con ácidos nucleicos y otras estructuras intracelulares, dando como resultado la muerte celular; inhibe la síntesis de proteínas y la síntesis de ADN.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución: Volumen de distribución similar al agua corporal total, atraviesa barrera hematoencefálica pero no alcanza niveles terapéuticos en Sistema Nervioso Central. Mínima unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Es un profármaco del cual se generan metabolitos activos (isofosforamida mostaza, 4-hidroxi-ifosfamida, acroleína) y metabolitos inactivos (dicloroetilados y carboxietilados). La acroleína es el agente implicado en el desarrollo de la cistitis hemorrágica.

Eliminación: Renal.

Vida media: Para dosis altas (3800-5000 mg/m²): 15 h aproximadamente.

Dosis bajas (1600-2400 mg/m²): 7 h aproximadamente.

Presentación: Frasco ampolla 1g. Polvo liofilizado.

Clasificación de riesgo NIOSH: Grupo 1.

PREPARACIÓN

Reconstitución

Solvente	Volumen ml	CC final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
AD	20	50	No require	NO	Sc. Transparente	24 h ⁴	HEL
						7 días ⁵ Lab. Varifarma	T.AMB

Dilución

Solvente	CC final mg/ml	Compatible con PVC	Filtro	Estabilidad	Conservación
SF, DX 5%, Ringer lactato	0,6 – 20	SI	NO	6 semanas ⁴	HEL
				7 días ⁴	T.AMB

Estabilidad en mezclas

Drogas	CC mg/ml	Solvente	Estabilidad	Conservación
Ifosfamida	10-30	SF	14 días ⁵	T.AMB
Mesna	10-30			
Ifosfamida	0,6-5	DX 5%	24 h ⁴	T.AMB
Mesna	0,6-5			

ADMINISTRACIÓN

Poder emetógeno: Moderado.

Vía de administración: IV.

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: Irritante.

Premedicación /medicación concomitante recomendada:

1. Hidratación.
2. Antieméticos.
3. Mesna en dosis de 60-100 % dosis de ifosfamida:
 - Si la dosis de ifosfamida es $< 2500 \text{ mg/m}^2$ (dosis estándar), la dosis diaria de mesna será 60 % de la dosis diaria total de ifosfamida, dividida en tres bolos IV (20 %) cada 8 h.
 - Si la dosis es $> a 2500 \text{ mg/m}^2$ (altas dosis): no hay evidencias en las cuales basar una recomendación.
 - Administración oral de mesna: la dosis diaria total de mesna es 100% de la dosis de ifosfamida; los pacientes que vomitan dentro de las 2 horas de tomar mesna oral deben repetir la dosis o recibir IV mesna; el horario de dosificación debe repetirse cada día que se administra ifosfamida. En esta situación se podrán beber las ampollas de mesna 200mg.

Tiempo de infusión:

Administrar IV durante al menos 30 minutos (los tiempos de infusión pueden variar, consultar el Esquema específico para la duración de la infusión).

Orden de infusión según esquemas combinados:

- Docetaxel antes que la Ifosfamida aumenta la depuración de la ifosfamida.

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

CANCER DE TESTICULO: IV

- Esquema Vip: 1200 mg/m^2 día x 5 días cada 3 semanas x 4 ciclos (en combinación con mesna, etopósido y cisplatino).
- Esquema TIp: 1500 mg/m^2 día x 4 días cada 3 semanas x 4 ciclos (en combinación con mesna paclitaxel y cisplatino).

- Esquema TiCE: 2000 mg/m² día x 3 días cada 2 semanas x 2 ciclos (en combinación con mesna y paclitaxel seguido de carboplatino y etopósido).

CANCER DE VEJIGA AVANZADO

IV: 1500 mg/m²día x 5 días cada 3 semanas más mesna hasta progresión.

CANCER RE CUELLO RECURRENTE O METASTASICO

IV: 1500 mg/m²día x 5 días cada 3 semanas más mesna.

SARCOMA DE EWING: IV

- Esquema VAC/IE: Adultos ≤30 años: IE: 1800 mg/m²/día por 5 días (en combinación con mesna y etopósido) se alterna -con VAC (vincristina, doxorubicina, and ciclofosfamida) cada 3 semanas por un total de 17 ciclos.
- Esquema VAIA: 3000 mg/m² días 1, 2, 22, 23, 43, y 44 x 4 ciclos (en combinación con mesna, vincristina, doxorubicina, dactinomicina). Adultos≤35 años: 2000 mg/m² por 3 días cada 3 semanas x 14 ciclos.
- Esquema VIDE: Adultos ≤50 años: 3000 mg/m² por 3 días cada 3 semanas x 6 ciclos (en combinación con vincristina, doxorubicina, etopósido y mesna).
- Esquema IE: 1800 mg/m²/día por 5 días cada 3 semanas x 12 ciclos (en combinación con mesna y etopósido).
- Esquema ICE: Adultos ≤22 años: 1800 mg/m² día por 5 días cada 3 semanas x 12 ciclos (en combinación con carboplatino, etopósido y mesna).

LINFOMA DE HODKING RECAIDO O REFRACTARIO: IV

- Esquema ICE: 5000 mg/m² día en 24 hs en día 2 cada 2 semanas x 2 ciclos (en combinación con carboplatino, etopósido y mesna).
- Esquema IGEV: 2000 mg/m² por día por 4 días cada 3 semanas x 4 ciclos (en combinación con mesna, gemcitabine, vinorelbine y prednisolona).

LINFOMA NO-HODKING: IV

Linfoma de Burkitt

- Esquema CODOX-M: Adultos ≤65 años: Ciclos 2 y 4 (IVAC): 1500 mg/m² por día x 5 días (en combinación con citarabina, mesna y etopósido); IVAC alternado con CODOX-M.
Adultos >65 años: Ciclos 2 y 4 (IVAC): 1000 mg/m² por día x 5 días (en combinación con citarabina, mesna y etopósido); IVAC alternado con CODOX-M.

LINFOMA DIFUSO DE CELULAS B: IV

- Esquema RICE: 5000 mg/m² (en 24 hs) comenzando en día 4 cada 2 semanas x 3 ciclos (en combinación con mesna, carboplatino, etopósido y rituximab).

OSTEOSARCOMA: IV

- Ifosfamida/cisplatino/doxorubicina/HDMT: Adultos <40 años: 3000 mg/m² día por 5 días semanas 16, 25 y 34 postoperatorio (en combinación con cisplatino, doxorubicina, altas dosis de metotrexato y mesna).
- Ifosfamida/cisplatino/epirubicina: 2000 mg/m² día por 3 días cada 3 semanas x 3 ciclos (preoperatorio) y cada 4 semanas x 3 ciclos (postoperatorio) (en combinación con cisplatino, epirubicina y mesna).
- Esquema ICE: Adultos ≤22 años: 1800 mg/m² día por 5 días cada 3 semanas x 12 ciclos (en combinación con carboplatino, etopósido y mesna).

CANCER DE OVARIO AVANZADO (RESISTENTE A PLATINOS)

IV: 1000 a 1200 mg/m² día x 5 días con mesna, cada 28 días x 6 ciclos.

SARCOMA DE PARTES BLANDAS: IV

- 3000 mg/m²/día por 3 días cada 3 semanas x 2 ciclos o hasta progresión.
- Esquema EIA: 1500 mg/m²/día por 4 días cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable (en combinación con etopósido, doxorubicina, mesna e hipertermia regional).
- Esquema MAID: 2000 mg/m²/día infusión continua por 3 días cada 3 semanas (en combinación con mesna, doxorubicina y dacarbazina) o 2500 mg/m²/día en infusión continua por 3 días cada 3 semanas (en combinación mesna, doxorubicina y dacarbazina).
- Ifosfamida/epirubicina: 1800 mg/m² por día en 1 hora por 5 días cada 3 semanas x 5 ciclos (en combinación con mesna y epirubicina).
- Esquema AIM: 1500 mg/m²/día en 2 horas por 4 días cada 3 semanas por 4 o 6 ciclos (en combinación con mesna y doxorubicina) o 2000 to 3000 mg/m²/día en 3 horas por 3 días (en combinación con mesna y doxorubicina).

TIMOMAS Y CANCER DE TIMO AVANZADOS

IV: 1200 mg/m²/día por 4 días cada 3 semanas x 4 ciclos (en combinación con mesna, cisplatino y etopósido).

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal:

- CrCl 46 a 60 ml/minuto: Administrar el 80% de la dosis.
- CrCl 31 a 45 ml/minuto: Administrar el 75% de la dosis.
- CrCl <30 ml/minuto: Administrar el 70% de la dosis.

Ajuste de dosis por disfunción hepática:

- Bilirrubina > 3 mg/dl: Administrar el 25% de la dosis.

Otros ajustes:

- Toxicidad hematológica: Recuento de glóbulos blancos < 2000/mm³ y/o Recuento de plaquetas < 50000/mm³ se debe suspender el tratamiento.
- Toxicidad en SNC: Encefalopatía, discontinuar tratamiento.

EFFECTOS ADVERSOS

	Efectos adversos > 10 %	Efectos adversos 1- 10%
Cardiovascular		Arritmia cardíaca, cardiotoxicidad, insuficiencia cardíaca
SNC	Encefalopatía, neurotoxicidad	
Dermatológico	Alopecia	
Gastrointestinal	Náuseas y vómitos	Anorexia
Hematológico	Anemia, leucopenia, trombocitopenia	Neutropenia febril
Renal	Hematuria	Insuficiencia renal
Hepático		Insuficiencia hepática, aumento de bilirrubina y transaminasas
Inmunológico		Infecciones

BIBLIOGRAFIA

1. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00188> Último acceso 03/03/2020.
2. UpToDate. Disponible en <https://www.uptodate.com> Último acceso 31/03/2020.
3. Micromedex. Disponible en <https://www.micromedexsolutions.com/> Último acceso 31/03/2020.
4. ASHP's interactive handbook on injectable drugs. Disponible en <https://www.interactivehandbook.com/MonographListing.aspx> Último acceso 03/03/2020.
5. Ficha técnica Ifosfamida Varifarma®. Disponible en <http://varifarma.com.ar/uploads/PROSPECTOS/Prospecto-Ifosfamida-Varifarma.pdf> Último acceso 31/03/2020.
6. NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Disponible en <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf> Último acceso 03/03/2020.
7. CONSIDERACIONES EN EL MANEJO DE LA EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS Grupo Farmacéutico Onco-Hematológico Catalano-Balear. Grupo de extravasación: Mateu, J.; Massó-Muniesa, J.; Clopés, A.; Òdena, E.; Trullàs, M. Farm Hosp 1997; 21 (4): 187-194.
8. Clinical Practice Guideline Update: Use of Chemotherapy and Radiation Therapy Protectants Martee L. Hensley, Karen L. Hagerty, Tarun Kewalramani, Daniel M. Green, Neal J. Meropol, Todd H. Wasserman, Gary I. Cohen, Bahman Emami, William J. Gradishar, R. Brian Mitchell, J. Tate Thigpen, Andy Trotti III, Daniel von Hoff, and Lynn M. Schuchter. J Clin Oncol 27:127-145. American Society of Clinical Oncology 2008.
9. KINTZEL, P. (1995). Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. Cancer Treatment Reviews, 21(1), 33–64. doi:10.1016/0305-7372(95)90010-1
10. Floyd, J., Mirza, I., Sachs, B., & Perry, M. C. (2006). Hepatotoxicity of Chemotherapy. Seminars in Oncology, 33(1), 50–67. doi:10.1053/j.seminoncol.2005.11.002.

Versión	Fecha	Descripción	Responsables
0	10/08/2020	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia