



La ciclofosfamida es un agente antineoplásico de tipo fosforamida, del grupo de las mostazas nitrogenadas. Es un agente electrofílico, que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

## **USO CLÍNICO**

Ciclofosfamida está indicada en dentro de un régimen de quimioterapia combinada o como monoterapia en **(A)**:

- Linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin y mieloma múltiple.
- Leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia linfocítica aguda (LLA).
- Leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda.
- Sarcoma de Ewing.
- Neuroblastoma avanzado o metastásico.
- Carcinoma de mama y ovárico metastásico.
- Tratamiento adyuvante del carcinoma de mama.
- Carcinoma microcítico de pulmón.
- Como inmunosupresor en trasplantes de órganos y de médula ósea.
- En enfermedades autoinmunes como: granulomatosis de Wegener y formas progresivas graves del LES (nefritis lúpica).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

- Las dosis se refieren a protocolos específicos que deben ser consultados.
- En caso de pacientes sin problemas hematológicos:
  - Inducción: administración intravenosa u oral: 2-8 mg/kg/día o 60-250 mg/m<sup>2</sup>/día.
  - Mantenimiento:
    - Oral: 2-5 mg/kg o 50-150 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana.
    - Intravenoso: 10-15 mg/kg (350-550 mg/m<sup>2</sup>) cada 7-10 días o 3-5 mg/kg (110-185 mg/m<sup>2</sup>), dos veces a la semana.
- Lupus eritematoso sistémico: 500-750 mg/m<sup>2</sup>, por vía IV, mensual. Dosis máxima: 1 g/m<sup>2</sup>.
- Artritis reumatoide juvenil/vasculitis: 10 mg/kg cada 2 semanas, por vía intravenosa.
- Regímenes de acondicionamiento para trasplante de médula ósea: 50 mg/kg/día durante 3-4 días, por vía intravenosa.
- Síndrome nefrótico: administración oral: 2-3 mg/kg/día al menos durante 12 semanas cuando los corticoides son ineficaces.
- En caso de insuficiencia renal, si ClCr ≤10 ml/min, administrar un 75% de la dosis normal.

### **Preparación y administración:**

Oral: con o sin comidas.

Parenteral: se puede administrar en perfusión intravenosa continua o intermitente, a una concentración máxima de 25 mg/ml. Normalmente se administra en 30-60 minutos. Para dosis mayores de 1800 mg/m<sup>2</sup>, se pueden realizar infusiones de mayor duración (4-6 horas).

## **CONTRAINDICACIONES**

No debe utilizarse en pacientes con las contraindicaciones conocidas siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de sus metabolitos o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con infecciones activas.
- Pacientes con disfunción grave de la médula ósea (en particular, pacientes pretratados con medicamentos citotóxicos o radioterapia).
- Pacientes con inflamación de la vejiga (cistitis) y obstrucciones urinarias.
- Toxicidad urotelial aguda por la quimioterapia citotóxica o radioterapia.
- Embarazo y lactancia.

No debe ser utilizado en el tratamiento de las enfermedades no malignas, con excepción de la inmunosupresión en situaciones que amenazan la vida.

## **PRECAUCIONES**

### **Mielosupresión, inmunodepresión, infecciones:**

La mielosupresión inducida por la ciclofosfamida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociado con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos), y anemia.

La inmunosupresión grave ha provocado infecciones graves, en ocasiones mortales. También se han notificado casos de sepsis y *shock* séptico. Las infecciones notificadas con ciclofosfamida incluyen neumonías, así como otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias. Se pueden reactivar infecciones latentes. Se ha notificado la reactivación de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias. En algunos casos de neutropenia puede estar indicada una profilaxis antimicrobiana, a juicio del médico. En caso de neutropenia febril se deben administrar antibióticos o antimicóticos. Se debe utilizar con precaución, en todo caso, en los pacientes con deterioro grave de la función de la médula ósea y con inmunodepresión grave. A menos que sea esencial, no se administrará ciclofosfamida a pacientes con recuentos leucocitarios inferiores a 2500/ $\mu$ l o recuentos plaquetarios inferiores a 50 000/ $\mu$ l.

En aquellos regímenes de acondicionamiento de trasplantes hematopoyéticos que incluyen busulfán y ciclofosfamida es recomendable esperar al menos 24 horas desde el fin del régimen con busulfán antes de iniciar el tratamiento con ciclofosfamida, por lo que se disminuye la toxicidad hepática.

### **Toxicidad en el tracto urinario y toxicidad renal:**

La urotoxicidad puede requerir la interrupción del tratamiento.

Se han notificado casos de urotoxicidad con resultados mortales. La urotoxicidad puede ocurrir con el uso a corto plazo y a largo plazo de la ciclofosfamida. Se ha informado de cistitis hemorrágica

después de dosis únicas de ciclofosfamida.

Un tratamiento adecuado con mesna (DCI) o hidratación intensa puede reducir notablemente la frecuencia y la gravedad de la toxicidad vesical. Es importante asegurarse de que el paciente evacúa su vejiga a intervalos regulares.

La ciclofosfamida también se ha asociado con nefrotoxicidad, incluyendo necrosis tubular renal.

Se ha notificado hiponatremia asociada con un aumento del agua corporal total, intoxicación acuosa, y el desarrollo de un síndrome que se asemeja al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con la administración de ciclofosfamida. Se han notificado casos mortales.

### **Cardiotoxicidad, tratamiento de pacientes con trastornos cardiacos:**

Se han notificado casos de miocarditis y miopericarditis, que pueden ir acompañadas de derrame pericárdico y taponamiento cardiaco, y han dado lugar a una insuficiencia cardiaca congestiva grave, a veces mortal.

### **Toxicidad pulmonar:**

Neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar con el tratamiento. También se han notificado enfermedad venooclusiva pulmonar y otras formas de toxicidad pulmonar.

### **Neoplasias malignas secundarias:**

Como con todos los tratamientos citotóxicos, el tratamiento con ciclofosfamida implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas tardías.

### **Enfermedad hepática venooclusiva:**

- Insuficiencia renal: se recomienda administrar el 75% de la dosis si aclaramiento de creatinina <10 ml/minuto y el 100% de la dosis si aclaramiento de creatinina >10 ml/min.
- Insuficiencia hepática: no datos específicos en niños. Se recomienda administrar el 75% de la dosis si la bilirrubina plasmática está entre 3,1-5 mg/dl. Evitar su uso si bilirrubina >5 mg/dl.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

### **No hay datos específicos en niños.**

Entre las reacciones adversas clasificadas como muy frecuentes se incluyen: mielosupresión dosis-dependiente, cistitis hemorrágica, náuseas y vómitos, alopecia reversible, hiponatremia por SIADH, fibrosis renal, esterilidad, aspermia o azoospermia y amenorrea. Consultar la ficha técnica para una información más detallada.

Con el empleo correcto no hay que considerar la intoxicación química, ya que antes aparece la depresión leucocitaria, que se valorará para disminuir o suspender el tratamiento.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Se debe evitar la administración concomitante con vacunas de virus vivos, clozapina, bacilo de Calmette-Guérin, belimumab, etanercept, natalizumab, pimozida, pimecrolimus o tacrolimus (tópico).
- Monitorizar cuidadosamente a los pacientes si se produce la administración concomitante con alopurinol, aripiprazol, digoxina, inhibidores débiles e inductores fuertes del CYP2B6, pentostatina, quazepam, tocilizumab, trastuzumab, vacunas de virus atenuados, denosumab o antagonistas de la vitamina K.
- Considerar otras opciones de tratamiento en caso de administración concomitante con inhibidores fuertes del CYP2B6, leflunomida, succinilcolina o roflumilast.

## DATOS FARMACÉUTICOS

### Comprimidos

#### Excipientes:

- Comprimidos: glicerina, gelatina, talco, estearato magnético, fosfato bicálcico, lactosa, almidón de maíz, carbonato magnésico, bióxido de titanio, polietilenglicol y sacarosa.
- Solución inyectable: consultar la ficha técnica.

**Conservación:** conservar a temperaturas inferiores a 25 °C.

Periodo de validez: la solución inyectable, una vez reconstituida con agua para inyección, es estable un máximo de 24 horas a temperatura ambiente. Tras la dilución en suero fisiológico a una concentración de 2-20 mg/ml es estable 24 horas a temperatura ambiente o 28 días en nevera (2-8 °C). Tras la dilución en suero fisiológico, glucosa 5% o suero glucosalino a una concentración de 0,1-3 mg/ml es estable 48 horas a temperatura ambiente o 28 días, en nevera (2-8 °C).

**Compatibilidad:** la solución de ciclofosfamida es compatible con soluciones de glucosa al 5%, suero fisiológico o suero glucosalino.

Consultar la ficha técnica para una información más detallada.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 25/10/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.

- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 25/10/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

**Fecha de actualización:** octubre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**