

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	IFOSFAMIDA
Forma farmacéutica:	Liofilizado para solución inyectable IV
Fortaleza:	1 g
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD., Maharashtra, India.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	KWALITY PHARMACEUTICALS LIMITED, Himachal Pradesh, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-24-021-L01
Fecha de Inscripción:	3 de mayo de 2024.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Ifosfamida	1,0 g
Manitol	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz

Indicaciones terapéuticas:

La ifosfamida inyectable, utilizada en combinación con otros agentes antineoplásicos aprobados, se indica para la quimioterapia de tercera línea del cáncer de testículo de células germinales.

Por lo general, debe usarse en combinación con un agente profiláctico para la cistitis hemorrágica, como mesna.

Contraindicaciones:

El uso continuado de Ifosfamida inyectable está contraindicado en pacientes con función de la médula ósea gravemente deprimida (consulte las secciones ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

La ifosfamida inyectable también está contraindicada en pacientes que han demostrado una hipersensibilidad previa a la misma.

Precauciones:

General

La ifosfamida debe administrarse con precaución a pacientes con función renal dañada, así como a aquellos con reserva de médula ósea comprometida, según lo indicado por: leucopenia, granulocitopenia, metástasis extensas de médula ósea, radioterapia previa o terapia previa con otros agentes citotóxicos.

Pruebas de laboratorio

Durante el tratamiento, el perfil hematológico del paciente (particularmente neutrófilos y plaquetas) debe controlarse regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. La orina también debe examinarse regularmente para detectar glóbulos rojos que pueden preceder a la cistitis hemorrágica.

Interacciones con medicamentos

El médico debe estar atento a posibles acciones farmacológicas combinadas, deseables o indeseables, que involucren a la ifosfamida, aunque la ifosfamida se haya utilizado con éxito junto con otros fármacos, incluidos otros fármacos citotóxicos.

Cicatrización de la herida

La ifosfamida puede interferir con la cicatrización normal de heridas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Sistema urinario

Los efectos secundarios urotóxicos, especialmente la cistitis hemorrágica, se han asociado frecuentemente con el uso de ifosfamida. Se recomienda obtener un análisis de orina antes de cada dosis de ifosfamida. Si hay hematuria microscópica (más de 10 glóbulos rojos por campo de gran aumento), debe suspenderse la administración siguiente hasta la resolución completa.

La administración posterior de ifosfamida debe realizarse con una hidratación oral o parenteral vigorosa.

Sistema hematopoyético

Cuando la ifosfamida se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, con frecuencia se observa mielosupresión severa. Se recomienda una estrecha vigilancia hematológica. Se debe obtener el recuento de glóbulos blancos, el recuento de plaquetas y la hemoglobina antes de cada administración y a intervalos apropiados. A menos que sea clínicamente esencial, la ifosfamida no debe administrarse a pacientes con un recuento de glóbulos blancos por debajo de 2 000/ μ l y/o un recuento de plaquetas por debajo de 50 000/ μ l.

Sistema nervioso central

Se han notificado manifestaciones neurológicas consistentes en somnolencia, confusión, alucinaciones y, en algunos casos, coma, después del tratamiento con ifosfamida. La aparición de estos síntomas obliga a interrumpir el tratamiento con este medicamento. Los síntomas generalmente han sido reversibles y la terapia de soporte debe mantenerse hasta su resolución completa.

Embarazo:

Los estudios en animales indican que el fármaco es capaz de causar mutaciones genéticas y daño cromosómico in vivo. Se han observado efectos embriotóxicos y teratogénicos en ratones, ratas y conejos en dosis de 0,05 a 0,075 veces la dosis humana. La ifosfamida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Si se usa ifosfamida durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Efectos indeseables:

En pacientes que reciben ifosfamida como agente único, las toxicidades que limitan la dosis son la mielosupresión y la urotoxicidad.

El fraccionamiento de la dosis, la hidratación vigorosa y un protector como mesna pueden reducir significativamente la incidencia de hematuria, especialmente hematuria macroscópica, asociada con cistitis hemorrágica. A una dosis de 1,2 g/m² diarios durante 5 días consecutivos, la leucopenia, cuando se presenta, suele ser de leve a moderada.

Otros efectos secundarios significativos incluyen alopecia, náuseas, vómitos y toxicidad del sistema nervioso central.

Reacción adversa	*Incidencia (%)
Alopecia	83
Náuseas-vómitos	58
Hematuria	46
Hematuria macroscópica	12
Toxicidad del SNC	12
Infección	8
Insuficiencia renal	6
Disfunción hepática	3
Flebitis	2
Fiebre	1
Reacción alérgica	<1
Anorexia	<1
Cardiotoxicidad	<1
Coagulopatía	<1
Estreñimiento	<1
Dermatitis	<1
Diarrea	<1
Fatiga	<1
Hipertensión	<1
Hipotensión	<1
Malestar	<1
Polineuripatía	<1
Síntomas pulmonares	<1
Salivación	<1
Estomatitis	<1

*Basado en 2070 pacientes de la literatura publicada en 30 estudios de agente único.

Toxicidad hematológica

La mielosupresión estuvo relacionada con la dosis y limitante de ella. Esta consiste principalmente en leucopenia y, en menor medida, trombocitopenia. Se espera un recuento de glóbulos blancos < 3000/ μ l en el 50 % de los pacientes tratados con ifosfamida como agente único en dosis de 1,2 g/m² por día durante 5 días consecutivos. A este nivel de dosis, se produjo trombocitopenia (plaquetas <100 000/ μ l) en aproximadamente el 20 % de los pacientes. Con dosis más altas, la leucopenia fue casi universal y con dosis totales de 10 a 12 g/m²/ciclo, la mitad de los pacientes tenían un recuento de glóbulos blancos por debajo

de 1000/ μ l y el 8 % de los pacientes tenían recuentos de plaquetas por debajo de 50 000/ μ l. La mielosupresión generalmente fue reversible y el tratamiento se puede administrar cada 3 a 4 semanas. Cuando la ifosfamida se usa en combinación con otros agentes mielosupresores, puede ser necesario ajustar la dosis. Los pacientes que experimentan mielosupresión grave tienen un riesgo potencialmente mayor de infección. Se ha informado anemia como parte de la vigilancia posterior a la comercialización.

Sistema digestivo

Se produjeron náuseas y vómitos en el 58 % de los pacientes que recibieron ifosfamida. Por lo general, se controlaron con la terapia antiemética estándar.

Otros efectos secundarios gastrointestinales incluyen anorexia, diarrea y, en algunos casos, estreñimiento.

Sistema urinario

La urotoxicidad consistió en cistitis hemorrágica, disuria, polaquiuria y otros síntomas de irritación de la vejiga. La hematuria ocurrió en del 6 al 92% de los pacientes tratados con ifosfamida. La incidencia y la gravedad de la hematuria se pueden reducir significativamente mediante el uso de una hidratación vigorosa, un esquema de dosis fraccionada y un protector como mesna. A dosis diarias de 1,2 g/m² durante 5 días consecutivos sin protector, se espera hematuria microscópica en aproximadamente la mitad de los pacientes y hematuria macroscópica en aproximadamente el 8 % de los pacientes.

Se produjo toxicidad renal en el 6 % de los pacientes tratados con ifosfamida como agente único. Los signos clínicos, como la elevación del BUN o la creatinina sérica o la disminución del aclaramiento de creatinina, generalmente fueron transitorios. Lo más probable es que estuvieran relacionados con daño tubular. Se notificó un episodio de acidosis tubular renal que progresó a insuficiencia renal crónica. En raras ocasiones también se produjeron proteinuria y acidosis. Se notificó acidosis metabólica en el 31 % de los pacientes en un estudio cuando se administró ifosfamida en dosis de 2 a 2,5 g/m²/día durante 4 días. Se han informado acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo renal e insuficiencia renal aguda. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica de la química del suero y la orina, incluidos los estudios de fósforo, potasio, fosfatasa alcalina y otros estudios de laboratorio apropiados. Se debe administrar la terapia de reemplazo adecuada según se indica.

Sistema nervioso central

Se observaron efectos secundarios en el SNC en el 12 % de los pacientes tratados con ifosfamida. Los más frecuentes fueron somnolencia, confusión, psicosis depresiva y alucinaciones. Otros síntomas menos frecuentes incluyen mareos, desorientación y disfunción de los nervios craneales. Ocasionalmente se informaron convulsiones y coma con muerte. La incidencia de toxicidad del SNC puede ser mayor en pacientes con función renal alterada.

Otras

La alopecia ocurrió en aproximadamente el 83 % de los pacientes tratados con ifosfamida como agente único. En combinación, esta incidencia puede llegar al 100 %, dependiendo de los otros agentes incluidos en el régimen de quimioterapia. Se observaron aumentos en las enzimas hepáticas y/o la bilirrubina en el 3% de los pacientes.

Otros efectos secundarios menos frecuentes incluyeron flebitis, síntomas pulmonares, fiebre de origen desconocido, reacciones alérgicas, estomatitis, cardiotoxicidad y polineuropatía.

Posología y modo de administración:

Vía de administración: IV

Dosis:

La ifosfamida inyectable debe administrarse por vía intravenosa a una dosis de 1,2 g/m² por día durante 5 días consecutivos. El tratamiento se repite cada 3 semanas o después de la recuperación de la toxicidad hematológica (plaquetas $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, recuento de glóbulos blancos $\geq 4000/\mu\text{l}$). Para prevenir la toxicidad de la vejiga, la ifosfamida inyectable debe administrarse con una hidratación extensa que consista en al menos 2 litros de líquido oral o intravenoso por día. También se debe utilizar un protector, como la mesna, para prevenir la cistitis hemorrágica. La ifosfamida para inyección debe administrarse como una infusión intravenosa lenta que dure un mínimo de 30 minutos.

Aunque la ifosfamida para inyección se ha administrado a un pequeño número de pacientes con función hepática y/o renal comprometida, no se han realizado estudios para establecer los programas de dosis óptimos de ifosfamida para inyección en dichos pacientes.

Preparación para administración intravenosa/estabilidad

Las inyecciones se preparan para uso parenteral agregando al vial, agua estéril para inyección, USP, o agua bacteriostática para inyección, USP (con preservio de alcohol bencílico o parabenos) y agitando para disolver. Utilizar la cantidad de diluyente indicada a continuación para reconstituir el producto:

Fortaleza	Cantidad de diluyente	Concentración Final
1 g	20 ml	50 mg/ml

Las soluciones de ifosfamida se pueden diluir aún más para lograr concentraciones de 0,6 a 20 mg/ml en los siguientes fluidos:

Dextrosa al 5 %, Inyección USP

Cloruro de sodio al 0,9 %, Inyección USP

Ringer Lactato, Inyección USP

Agua estéril para inyección, USP

Debido a que se obtuvieron resultados de estabilidad esencialmente idénticos para las mezclas de agua estéril que para las otras mezclas (inyección de dextrosa al 5 %, inyección de cloruro de sodio al 0,9 % e inyección de Ringer lactato), el uso de frascos de vidrio parenterales de gran volumen, bolsas Vialflex o bolsas PAB™ que contienen concentraciones intermedias o mezclas de excipientes (p. ej., inyección de dextrosa al 2,5 %, inyección de cloruro de sodio al 0,45 % o inyección de dextrosa al 5 % y cloruro de sodio al 0,9 %) también se aceptan.

Las soluciones reconstituidas o reconstituidas y más diluidas de Ifosfamida para inyección deben utilizarse de forma inmediata. No contiene preservio.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La ifosfamida es un sustrato tanto para CYP3A4 como para CYP2B6.

Inductores de CYP3A4

Los inductores de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, rifampicina, hierba de San Juan) pueden aumentar el metabolismo de la ifosfamida a sus metabolitos alquilantes activos. Los inductores de CYP3A4 pueden aumentar la formación del metabolito de ifosfamida neurotóxico/nefrotóxico, cloroacetaldehído. Monitoree de cerca

a los pacientes que toman ifosfamida con inductores de CYP3A4 para detectar toxicidades y considere ajustar la dosis.

Inhibidores de CYP3A4

Los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, fluconazol, itraconazol, sorafenib, aprepitant, fosaprepitant, toronja, jugo de toronja) pueden disminuir el metabolismo de la ifosfamida a sus metabolitos alquilantes activos, tal vez disminuyendo la eficacia del tratamiento con ifosfamida.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo Categoría D. Ver ADVERTENCIAS.

Lactancia

La ifosfamida se excreta en la leche materna. Debido al potencial de eventos adversos graves y la tumorigenicidad demostrada para la ifosfamida en estudios con animales, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se ha demostrado que la ifosfamida es cancerígena en ratas, y las ratas hembra muestran una incidencia significativa de leiomiomas y fibroadenomas mamarios.

El potencial mutagénico de la ifosfamida se ha documentado en sistemas bacterianos in vitro y en células de mamíferos in vivo. In vivo, la ifosfamida ha inducido efectos mutagénicos en ratones y células germinales de *Drosophila melanogaster*, y ha inducido un aumento significativo de mutaciones letales dominantes en ratones macho, así como mutaciones letales recesivas ligadas al sexo en *Drosophila*.

En ratonas preñadas, las reabsorciones aumentaron y las anomalías estaban presentes el día 19 después de que se administrara una dosis de 30 mg/m² de ifosfamida el día 11 de gestación. Se observaron efectos embriofetales en ratas después de la administración de dosis de 54 mg/m² de ifosfamida desde el día 6 al 15 de gestación y efectos embriotóxicos fueron evidentes después de que las madres recibieron dosis de 18 mg/m² durante el mismo período de dosificación. La ifosfamida es embriotóxica para conejos que reciben dosis de 88 mg/m²/día desde el día 6 hasta el día 18 después del apareamiento. El número de anomalías también aumentó significativamente con respecto al grupo de control.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Fertilidad:

La ifosfamida interfiere con la ovogénesis y la espermatogénesis. Se ha informado amenorrea, azoospermia y esterilidad en ambos sexos. El desarrollo de esterilidad parece depender de la dosis, la duración del tratamiento y el estado de la función gonadal en el momento del tratamiento. La esterilidad puede ser irreversible en algunos pacientes.

Pacientes femeninos

Se ha notificado amenorrea en pacientes tratadas con ifosfamida. El riesgo de amenorrea permanente inducida por quimioterapia aumenta con la edad. Los pacientes pediátricos tratados con ifosfamida durante la prepubescencia pueden no concebir posteriormente y aquellos que retienen la función ovárica después de completar el tratamiento tienen un mayor riesgo de desarrollar una menopausia prematura.

Pacientes masculinos

Los hombres tratados con ifosfamida pueden desarrollar oligospermia o azoospermia. Los pacientes pediátricos tratados con ifosfamida durante la prepubescencia pueden no desarrollar normalmente las características sexuales secundarias, pero pueden tener oligospermia o azoospermia. La azoospermia puede ser reversible en algunos pacientes, aunque la reversibilidad puede no ocurrir hasta varios años después de suspender el tratamiento. La función sexual y la libido generalmente no se alteran en estos pacientes. Puede ocurrir cierto grado de atrofia testicular. Los pacientes tratados con ifosfamida han tenido hijos posteriormente.

Embarazo

Embarazo Categoría D [ver Advertencias y Precauciones].

La ifosfamida inyectable puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se ha informado retraso del crecimiento fetal y anemia neonatal después de la exposición a regímenes de quimioterapia que contienen ifosfamida durante el embarazo.

Los estudios en animales indican que la ifosfamida es capaz de causar mutaciones genéticas y daño cromosómico in vivo. En ratones preñados, las reabsorciones aumentaron y las anomalías estaban presentes el día 19 después de que se administrara una dosis de 30 mg/m² de ifosfamida el día 11 de gestación. Se observaron efectos embriofetales en ratas después de la administración de dosis de 54 mg/m² de ifosfamida desde el día 6 al 15 de gestación y efectos embriotóxicos fueron evidentes después de que las madres recibieron dosis de 18 mg/m² durante el mismo período de dosificación. La ifosfamida es embriotóxica para conejos que reciben dosis de 88 mg/m²/día desde el día 6 hasta el día 18 después del apareamiento. El número de anomalías también aumentó significativamente con respecto al grupo de control.

Las mujeres no deben quedar embarazadas y los hombres no deben engendrar un hijo durante el tratamiento con ifosfamida. Además, los hombres no deben engendrar un hijo hasta 6 meses después de finalizar la terapia. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento o después del tratamiento, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia:

La ifosfamida se excreta en la leche materna. Debido al potencial de eventos adversos serios y la tumorigenicidad demostrada para la ifosfamida en estudios con animales, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con ifosfamida.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No se conoce un antídoto específico para la ifosfamida inyectable.

Los pacientes que reciban una sobredosis deben ser monitoreados de cerca por el desarrollo de toxicidades.

Las consecuencias graves de la sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidad dependiente de la dosis, como toxicidad del SNC, nefrotoxicidad, mielosupresión y mucositis [consulte Advertencias y precauciones].

El manejo de la sobredosis incluiría medidas generales de apoyo para mantener al paciente durante cualquier período de toxicidad que pudiera ocurrir, incluido el tratamiento de vanguardia apropiado para cualquier infección, mielosupresión u otra toxicidad concurrente. La ifosfamida y sus metabolitos son dializables.

La profilaxis de la cistitis con mesna puede ser útil para prevenir o limitar los efectos urotóxicos con sobredosis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01AA06.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; L01: Agentes antineoplásicos, L01A: Agentes alquilantes, L01AA: Análogos de la mostaza nitrogenada.

La ifosfamida es un agente antineoplásico e inmunomodulador. Su nombre químico es 2H-1,3,2-Oxazafosforin-2-amina,N,3-bis(2-cloroetilo) tetrahidro-, 2-óxido; 3-(2-cloroetilo)-[(2-2-óxido de cloroetilo)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina; Fórmula molecular $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ y peso molecular 261,09 g/mol.

Farmacodinamia:

Se ha demostrado que la ifosfamida requiere la activación metabólica de las enzimas hepáticas microsomales para producir metabolitos biológicamente activos. La activación se produce por hidroxilación en el átomo de carbono 4 del anillo para formar el intermedio inestable 4-hidroxiifosfamida. Este metabolito se degrada rápidamente al metabolito urinario estable 4-cetoifosfamida. La apertura del anillo da como resultado la formación del metabolito urinario estable, 4-carboxifosfamida. No se ha encontrado que estos metabolitos urinarios sean citotóxicos. También se encuentran N, N-bis (2-cloroetil)-diamida del ácido fosfórico (ifosforamida) y acroleína. La oxidación enzimática de las cadenas laterales de cloroetilo y la subsiguiente desalquilación produce los principales metabolitos urinarios, decloroetilifosfamida y decloroetilciclofosfamida. Se ha demostrado que los metabolitos alquilados de la ifosfamida interactúan con el ADN.

La incubación in vitro de ADN con ifosfamida activada ha producido fosfotriésteres. El tratamiento de núcleos celulares intactos también puede dar como resultado la formación de enlaces cruzados ADN-ADN. Lo más probable es que la reparación del ADN ocurra en las células en etapa G-1 y G-2.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La ifosfamida exhibe una farmacocinética dependiente de la dosis en humanos. En dosis únicas de 3,8 a 5 g/m², las concentraciones plasmáticas decaen bifásicamente y la semivida de eliminación terminal media es de unas 15 horas. A dosis de 1,6 a 2,4 g/m²/día, la descomposición plasmática es monoexponencial y la vida media de eliminación terminal es de unas 7 horas. La ifosfamida se metaboliza extensamente en humanos y las vías metabólicas parecen estar saturadas en dosis altas.

Después de la administración de dosis de 5 g/m² de ifosfamida marcada con C, del 70 % al 86 % de la radiactividad dosificada se recuperó en la orina, y aproximadamente el 61 % de la dosis se excretó como compuesto original. A dosis de 1,6 a 2,4 g/m², solo del 12 % al 18 % de la dosis se excretó en la orina como fármaco inalterado en 72 horas.

Dos derivados decloroetilados diferentes de ifosfamida, 4-carboxiifosfamida, ácido tiodiacético y cisteína conjugados de ácido cloroacético han sido identificados como los principales metabolitos urinarios de la ifosfamida en humanos y solo están presentes pequeñas cantidades de 4-hidroxiifosfamida y acroleína. Pequeñas cantidades (nmoles/ml) de mostaza de ifosfamida y 4-hidroxiifosfamida son detectables en plasma humano. El metabolismo de la ifosfamida es necesario para la generación de especies biológicamente activas y, si bien el metabolismo es extenso, también es bastante variable entre los pacientes.

En un estudio en la Universidad de Indiana, 50 pacientes completamente evaluables con cáncer de testículo de células germinales fueron tratados con ifosfamida inyectable en combinación con cisplatino y vinblastina o etopósido después de que fracasaron (47 de 50

pacientes) al menos dos regímenes de quimioterapia previos que consistían en cisplatino/vinblastina /bleomicina, (PVB), cisplatino/vinblastina/actinomicina D/bleomicina/ciclofosfamida, (VAB6), o la combinación de cisplatino y etopósido. Los pacientes fueron seleccionados por la sensibilidad restante al cisplatino porque habían respondido previamente a un régimen que contenía cisplatino y no habían progresado mientras recibían el régimen que contenía cisplatino o dentro de las 3 semanas de suspenderlo. Los pacientes sirvieron como su propio control basado en la premisa de que las respuestas completas a largo plazo no podrían lograrse mediante el retratamiento con un régimen al que habían respondido previamente y posteriormente recayeron. Diez de 50 pacientes completamente evaluables seguían vivos de 2 a 5 años después del tratamiento. Cuatro de los 10 supervivientes a largo plazo quedaron libres de cáncer mediante resección quirúrgica después del tratamiento con el régimen de ifosfamida; la mediana de supervivencia para todo el grupo de 50 pacientes completamente evaluables fue de 53 semanas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Para dosis única.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de mayo de 2024.