

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tronoxal 1.000 mg polvo para solución para perfusión.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1.000 mg de ifosfamida

Después de la reconstitución, la solución contiene 40 mg /ml de ifosfamida (para ver volúmenes de reconstitución ver sección 6.6.)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Tronoxal se presenta como un polvo blanco

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tronoxal está indicado para pacientes adultos, en monoterapia o en combinación con otros citotóxicos, radioterapia y/o cirugía en:

#### **Tumores germinales de testículo**

Para quimioterapia combinada en pacientes con tumores avanzados en estadios II a IV según la clasificación TNM (seminomas y no seminomas), que no responden o bien responden de manera insuficiente a la quimioterapia inicial o, en primera línea, en pacientes no candidatos a otros regímenes.

#### **Carcinoma de ovario**

Para quimioterapia combinada en pacientes con tumores avanzados (FIGO III y IV) que no responden a la quimioterapia inicial, incluida la quimioterapia basada en platino.

#### **Osteosarcoma, Sarcoma de tejidos blandos, Sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma**

En combinación con otros quimioterápicos para tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Como agente único o como parte de regímenes poliquimioterápicos en el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica.

#### **Linfomas no Hodgkin**

Para quimioterapia combinada en pacientes con linfomas no Hodgkin en recaída o refractarios a los tratamientos iniciales.

## Linfoma de Hodgkin

Para quimioterapia combinada en pacientes en recaída o refractarios que no responden a los tratamientos iniciales.

### 4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento debe ser prescrito exclusivamente por médicos con experiencia en oncología o hematología.

#### Posología

La dosificación, duración y/o intervalos de tratamiento con ifosfamida dependen de la indicación terapéutica, del esquema de la terapia combinada, del estado general de salud del paciente, de los parámetros de laboratorio, así como de la recuperación de los valores analíticos.

Cuando se administra junto a otros agentes citostáticos como combinación de quimioterapia, deben seguirse las instrucciones de dosificación del esquema de tratamiento apropiado.

*Administración intermitente:* 1–3 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal administrados diariamente en ciclos de 2 a 5 días consecutivos cada 2, 3 o 4 semanas. La dosis máxima por ciclo es de 12 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

*Administración continua* 5 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal (máximo 8 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal (200 mg/kg de peso corporal)) en una dosis única, administrada normalmente en 24 horas de perfusión continua cada 3 o 4 semanas.

**Comparada con la administración fraccionada, a dosis únicas elevadas se pueden observar hematotoxicidad, urotoxicidad, nefrotoxicidad y toxicidad del SNC más graves.**

*Ajuste de dosis en pacientes con mielosupresión:*

Recuento de leucocitos/ $\mu$ l	Recuento de plaquetas/ $\mu$ l	
> 4.000	> 100.000	100% de la dosis planificada
4.000 – 2.500	100.000 – 50.000	50% de la dosis planificada
< 2.500	< 50.000	aplazamiento hasta conseguir la normalización o tomar una decisión individualizada

#### *Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados*

*En general, la dosis en los pacientes de edad avanzada y en pacientes debilitados se seleccionará con precaución, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes o tratamientos con otros medicamentos (Ver sección 4.4.).*

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

Se recomienda administrar un 75% de la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina igual o inferior a 10 ml/minuto.

La ifosfamida y sus metabolitos son dializables. En pacientes que requieren diálisis, se debe considerar el uso de intervalos consistentes entre la administración de ifosfamida y la diálisis.

#### **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes con insuficiencia hepática, puede ser necesario ajustar la dosis, ver sección 4.4.

### **Forma de administración**

#### Vía intravenosa

Se debe prestar atención para asegurar que la solución de ifosfamida diluida no exceda una concentración del 4%

La administración se hace por perfusión intravenosa de corta duración durante un periodo de tiempo que oscila entre los 30 minutos y las cuatro horas, dependiendo del volumen a perfundir y del esquema de tratamiento.

También se puede administrar en perfusión continua de 24 horas.

Cuando se utiliza en combinación con otros quimioterápicos de toxicidad similar, podría ser necesaria la reducción de la dosis y/o la ampliación de los intervalos libres de tratamiento.

Cuando sea apropiado, se puede tomar en consideración el uso de agentes estimulantes de la hematopoyesis (factores estimulantes de colonias y agentes estimulantes de la eritropoyesis) para reducir el riesgo de complicaciones mielosupresoras y/o ayudar a facilitar la administración de la dosis prevista. Para obtener información sobre una posible interacción con G-CSF y GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) ver sección 4.5.

Durante, o inmediatamente después de la administración se deben ingerir o perfundir una cantidad adecuada de líquidos, para forzar la diuresis con el fin de reducir el riesgo de toxicidad urotelial. Ver sección 4.4.

Ifosfamida a dosis altas se debe utilizar en combinación con mesna, como medida profiláctica de la cistitis hemorrágica. La dosis habitual de mesna alcanza o excede el 60% de la dosis diaria de ifosfamida dividido en 3 dosis administradas a las 0h, 4h y 8h después de la ifosfamida. En el caso de la combinación de ifosfamida con cisplatino, cuya administración diaria requiere hiperhidratación, será necesario aumentar la dosis de mesna administrada para compensar el aumento de la excreción urinaria.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Antes de la administración parenteral, la sustancia debe estar completamente disuelta.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Tronoxal está contraindicado en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- función gravemente alterada de la médula ósea (especialmente en pacientes tratados previamente con radioterapia o agentes citotóxicos)
- inflamación de la vejiga urinaria (cistitis)
- insuficiencia renal y/u obstrucciones en el flujo urinario
- infecciones activas
- embarazo y lactancia (ver sección 4.6)

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A nivel individual, los factores de riesgo de toxicidad de Tronoxal y las secuelas descritas aquí y en otras secciones, pueden constituir contraindicaciones para el paciente. En tales situaciones, es necesaria una evaluación individual de los riesgos y beneficios esperados. Las reacciones adversas, en función de su gravedad, pueden hacer necesario modificar la dosis o la interrupción del tratamiento.

#### Advertencias

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

- El tratamiento con ifosfamida puede causar mielosupresión y la supresión significativa de la respuesta inmune, lo que puede provocar infecciones graves. Se han notificado muertes debidas a la mielosupresión asociada a ifosfamida.
- La mielosupresión inducida por la ifosfamida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociado con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos), y anemia.
- La administración de Tronoxal es seguida normalmente por una reducción en el recuento de leucocitos. El nadir del recuento de leucocitos tiende a ser alcanzado aproximadamente durante la segunda semana después de la administración. Posteriormente, el recuento de leucocitos se incrementa de nuevo.
- Cabe esperar una mielosupresión bastante grave en pacientes tratados previamente o que reciben concomitantemente quimioterapia y/o radioterapia y/o agentes que producen toxicidad hematológica.
- El uso concomitante de otros inmunosupresores puede aumentar la inmunosupresión inducida por ifosfamida. Ver sección 4.5.
- El riesgo de mielosupresión es dosis-dependiente y se incrementa con la administración de una sola dosis alta en comparación con la administración fraccionada.
- El riesgo de mielosupresión es mayor en pacientes con función renal reducida.
- La inmunosupresión grave ha provocado infecciones graves, en ocasiones mortales. También se han notificado casos de sepsis y shock séptico. Las infecciones comunicadas con ifosfamida incluyen neumonías, así como otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias.
- Se pueden reactivar infecciones latentes. En los pacientes tratados con ifosfamida, se ha notificado la reactivación de diversas infecciones virales.
- Las infecciones deben tratarse adecuadamente.
- En algunos casos de neutropenia puede estar indicada una profilaxis antimicrobiana, a juicio del médico.
- En caso de neutropenia febril se deben administrar antibióticos y / o antimicóticos.
- Se recomienda una vigilancia hematológica estrecha. Antes de cada administración y a intervalos adecuados después de la administración, deben obtenerse los valores de glóbulos blancos, recuento de plaquetas y el recuento de hemoglobina. A menos que sea esencial, la ifosfamida no debe administrarse a pacientes con un recuento por debajo de 2500 leucocitos/ $\mu$ l o 50.000 plaquetas/ $\mu$ l.
- Tronoxal se debe utilizar con precaución, en todo caso, en los pacientes con deterioro grave de la función de la médula ósea, la inmunodepresión grave, y en presencia de una infección.

##### *Encefalopatía y toxicidad en el SNC*

- La administración de Tronoxal puede causar encefalopatía y otros efectos neurotóxicos.

- Una toxicidad del SNC inducida por ifosfamida puede manifestarse a las pocas horas o al cabo de unos días tras la administración en la mayoría de los casos se soluciona dentro de 48 a 72 horas tras la interrupción de Tronoxal. Los síntomas pueden persistir durante períodos de tiempo más largos. En ocasiones, la recuperación ha sido incompleta. Se han notificado desenlaces mortales por toxicidad del SNC

Si se desarrolla toxicidad en el SNC, se debe suspender la administración de ifosfamida.

Entre los síntomas se pueden incluir los siguientes: confusión, somnolencia, coma, alucinaciones, visión borrosa, comportamiento psicótico, síntomas extrapiramidales, incontinencia urinaria y convulsiones.

- La toxicidad del SNC parece ser dependiente de la dosis. Los factores de riesgo para el desarrollo de encefalopatía asociada con ifosfamida incluyen hipoalbuminemia, alteración de la función renal, mal estado funcional, enfermedad pélvica (p. ej., presencia de tumor en la parte inferior del abdomen, enfermedad abdominal voluminosa) y tratamientos nefrotóxicos previos o concomitantes, incluido el cisplatino.
- Debido al potencial de efectos aditivos, los fármacos (por ejemplo, los antieméticos, tranquilizantes, narcóticos o antihistamínicos) o las sustancias (como el alcohol) que actúan sobre el sistema nervioso central deben utilizarse con especial precaución y, si es necesario, se suspenderán en caso de encefalopatía inducida por Tronoxal.
- Se debe controlar estrechamente a los pacientes tratados con ifosfamida para detectar síntomas de encefalopatías, en particular si los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrirlas.
- Se puede considerar el uso de azul de metileno para el tratamiento y la profilaxis de las encefalopatías asociadas a ifosfamida

### **Trastornos renales y urinarios**

- La ifosfamida es tanto nefrotóxica como urotóxica.
- Durante el tratamiento, la función renal y el sedimento urinario debe controlarse regularmente, buscando la presencia de eritrocitos y otros signos de uro/nefrotoxicidad. Se recomienda hacer un análisis de orina antes de cada dosis de ifosfamida. Las perturbaciones en el flujo de salida del tracto urinario eferente, las cistitis, así como las infecciones y los desequilibrios electrolíticos deben descartarse o eliminarse antes de iniciar el tratamiento. En caso de que durante el tratamiento con Tronoxal se desarrolle una cistitis con una macrohematuria o microhematuria, el tratamiento debe interrumpirse hasta la normalización de los valores analíticos urinarios.
- Se recomienda realizar una monitorización clínica de sangre y de orina, como el fósforo, potasio, y otros parámetros de laboratorio apropiados para la identificación de la nefrotoxicidad y de toxicidad urotelial.
- Durante el tratamiento con Tronoxal, se debe prestar especial atención a mantener una hidratación suficiente, un drenaje regular de la vejiga y el uso de Mesna (ver sección 4.2).
- Especialmente en el caso de tratamiento a largo plazo con ifosfamida, será necesaria una diuresis suficiente y llevar a cabo un control regular de la función renal. En particular, esto se aplicará a los niños. En caso de aparición de nefropatía, si se continúa el tratamiento con ifosfamida se debe esperar un daño renal irreversible, por lo que se requerirá una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio.
- Los factores que predisponen a la nefrotoxicidad incluyen grandes dosis acumuladas de ifosfamida (en particular en los niños menores de 3 años). Por lo tanto, la función glomerular y tubular renal deben ser evaluadas y verificadas antes del comienzo de la terapia, así como durante y después del tratamiento.
- Se debe tener precaución en pacientes nefrectomizados, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes previamente tratados con fármacos nefrotóxicos (como el cisplatino). En estos pacientes, aumenta la frecuencia y la intensidad de mielotoxicidad, nefrotoxicidad y toxicidad cerebral.
- Debe administrarse una terapia de soporte apropiada (incluidos fósforo y potasio), según esté indicado.

### **Efectos nefrotóxicos**

- Se ha notificado necrosis tubular y del parénquima renal en pacientes tratados con Tronoxal.
- Los trastornos de la función renal (glomerular y tubular) después de la administración de Tronoxal son muy comunes. Las manifestaciones incluyen una disminución en la tasa de filtración glomerular y un aumento en la creatinina sérica, proteinuria, enzimuria, cilindruria, aminoaciduria, fosfaturia, glucosuria

y acidosis tubular renal. También se han informado casos de síndrome de Fanconi, raquitismo renal y retraso del crecimiento en niños y osteomalacia en los adultos.

- La disfunción tubular distal deteriora la capacidad del riñón para concentrar la orina.
- El daño tubular puede ponerse de manifiesto durante la terapia, e incluso meses o años después de terminar el tratamiento.
- La disfunción glomerular o tubular se pueden resolver con el tiempo, permanecer estables o progresar en un período de meses o años, incluso después de la finalización del tratamiento con ifosfamida. La necrosis tubular aguda, la insuficiencia renal aguda, y la insuficiencia renal crónica secundaria a la terapia con ifosfamida han sido notificados; también se ha documentado un desenlace mortal por nefrotoxicidad.
- El riesgo de desarrollo de manifestaciones clínicas de nefrotoxicidad se incrementa, por ejemplo, con:
  - grandes dosis acumulativas de ifosfamida,
  - insuficiencia renal preexistente,
  - el tratamiento previo o concomitante con agentes potencialmente nefrotóxicos,
  - edad más temprana en los niños (sobre todo en niños de hasta aproximadamente 5 años),
  - reducción de nefronas de reserva como en los pacientes con tumores renales y aquellos que hayan sufrido radiación renal o nefrectomía unilateral.
- Se ha notificado el desarrollo de un síndrome que se asemeja al SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) con Tronoxal.
- Los riesgos y los beneficios esperados de la terapia con Tronoxal deben sopesarse cuidadosamente al considerar su utilización en pacientes que ya sufren de insuficiencia renal antes de iniciar el tratamiento o una disminución de la reserva de nefronas.

### **Efectos uroteliales**

- La administración de Tronoxal se asocia con efectos urotóxicos, que pueden reducirse con el uso profiláctico de mesna.
- Las manifestaciones de urotoxicidad de las oxazafosforinas (agentes citotóxicos) incluyen cistitis hemorrágica (incluyendo formas graves con ulceración y necrosis), hematuria, que puede ser grave y recurrente; aunque la hematuria suele resolverse unos días después de interrumpir el tratamiento, puede persistir; signos de irritación urotelial (tales como la micción dolorosa, una sensación de orina residual, micción frecuente, nicturia, incontinencia urinaria), así como el desarrollo de la fibrosis de vejiga, vejiga de pequeña capacidad, telangiectasia, hematuria recurrente y signos de irritación crónica de la vejiga. También se han notificado pielitis y ureteritis, así como consecuencias mortales por toxicidad urotelial, y la necesidad de cistectomía debido a la fibrosis, hemorragia, o malignidad secundaria.
- Con Tronoxal se ha notificado casos de cistitis hemorrágica que requieren transfusión de sangre.
- El riesgo de cistitis hemorrágica es dependiente de la dosis y se ha visto un aumento con la administración de dosis únicas elevadas en comparación con administración fraccionada. Se han informado casos de cistitis hemorrágica después de una sola dosis de Tronoxal. La radiación previa o concomitante de la vejiga o el tratamiento con busulfán puede aumentar el riesgo de cistitis hemorrágica.
- Antes de comenzar el tratamiento, es necesario excluir o corregir cualquier obstrucción del tracto urinario. Ver sección 4.3.
- Durante o inmediatamente después de la administración, cantidades adecuadas de líquidos deben ser ingeridos o infundidos para forzar la diuresis con el fin de reducir el riesgo de toxicidad del tracto urinario.
- Tronoxal debe utilizarse con precaución, en todo caso, en pacientes con infecciones activas del tracto urinario.

### **Cardiotoxicidad, tratamiento de pacientes con trastornos cardíacos**

- Las manifestaciones de cardiotoxicidad comunicadas con el tratamiento con Tronoxal incluyen:
  - arritmias supraventriculares o ventriculares, incluyendo taquicardia auricular / supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular sin pulso
  - disminución del voltaje QRS y cambios de la onda T o del segmento ST miocardiopatía tóxica que conduce a la insuficiencia cardíaca con congestión e hipotensión

- derrame pericárdico, pericarditis fibrinosa, y fibrosis pericárdica.
- Se ha informado de cardiotoxicidad con resultado mortal asociada a ifosfamida.
- El riesgo de desarrollar efectos cardiotóxicos es dosis-dependiente. Aumenta en pacientes con tratamiento previo o concomitante con otros agentes cardiotóxicos o con radiación de la región cardíaca y, posiblemente, con la insuficiencia renal.
- Se debe tener precaución especial cuando se utiliza Tronoxal en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.

### **Toxicidad pulmonar**

- Se han comunicado casos de neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar con el tratamiento con Tronoxal. También se han descrito otras formas de toxicidad pulmonar, así como toxicidad pulmonar que puede llevar a insuficiencia respiratoria y muerte.

### **Neoplasias malignas secundarias**

- Como con todos los tratamientos citotóxicos, el tratamiento con Tronoxal implica el riesgo de tumores secundarios tardíos.
- El riesgo de alteraciones mielodisplásicas, algunos progresando a leucemias agudas, se incrementa. Otros tumores malignos notificados después del uso de Tronoxal o regímenes con ifosfamida incluyen linfoma, cáncer de tiroides y sarcomas
- La malignidad secundaria se puede desarrollar varios años después de que la quimioterapia haya finalizado.
- También se ha informado de malignidad después de la exposición en útero a ciclofosfamida (otro agente citotóxico oxazafosforina).

### **Enfermedad veno-oclusiva hepática**

- Se ha notificado enfermedad veno-oclusiva hepática con quimioterapia que incluyó ifosfamida, siendo además una complicación conocida con la ciclofosfamida.

### **Genotoxicidad**

- Tronoxal es genotóxico y mutagénico en células germinales masculinas y femeninas. Por lo tanto, las mujeres no deben quedar embarazadas.
- Los hombres no deben engendrar ni durante el tratamiento ni hasta 6 meses después del final del mismo.
- Los datos en animales tratados con oxazafosforinas indican que la exposición de ovocitos durante el desarrollo folicular puede producir una disminución de la tasa de implantes y embarazos viables, así como un aumento del riesgo de malformaciones. Este efecto se debe tener en cuenta en caso de tener prevista una fecundación o embarazo tras la interrupción del tratamiento con ifosfamida. La duración exacta del desarrollo folicular en los seres humanos no se conoce, pero puede ser mayor de 12 meses.
- Las mujeres y los hombres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante estos períodos de tiempo (ver sección 4.6).

### **Efectos sobre la fertilidad**

- La ifosfamida interfiere con la ovogénesis y espermatogénesis. Se han notificado amenorrea, azoospermia y esterilidad en ambos sexos.
- El desarrollo de la esterilidad parece depender de la dosis de ifosfamida, de la duración de la terapia, y del estado de la función gonadal en el momento del tratamiento.
- La esterilidad puede ser irreversible en algunos pacientes (ver sección 4.6).

### **Pacientes femeninas**

- En pacientes tratados con Tronoxal se ha comunicado amenorrea. Además, con ciclofosfamida se ha informado de oligomenorrea.
- El riesgo de amenorrea permanente inducida por la quimioterapia es mayor en las mujeres mayores.
- Las niñas tratadas durante la preadolescencia pueden desarrollar las características sexuales secundarias normalmente y tienen menstruaciones regulares.

- Las niñas tratadas durante la preadolescencia posteriormente han concebido.
- Las niñas que han conservado la función ovárica después de completar el tratamiento tienen un mayor riesgo de padecer menopausia prematura.

### ***Pacientes masculinos***

- Los hombres tratados con Tronoxal pueden desarrollar oligospermia o azoospermia.
- Los niños tratados durante la preadolescencia pueden desarrollar las características sexuales secundarias normalmente, pero pueden tener oligospermia o azoospermia.
- Se puede causar algún grado de atrofia testicular.
- La azoospermia puede ser reversible en algunos pacientes, aunque la reversibilidad puede no ocurrir durante varios años después del cese de la terapia.
- Los hombres tratados con Tronoxal posteriormente han engendrado hijos.

### ***Reacciones anafilácticas / anafilactoides, sensibilidad cruzada***

- Se han notificado reacciones anafilácticas/ anafilactoides asociadas con ifosfamida.
- Se ha informado de sensibilidad cruzada entre los agentes citotóxicos oxazafosforinas.

### ***Efecto sobre la curación de heridas***

- Puede interferir con la cicatrización normal de las heridas.

## **Precauciones**

### ***Alopecia***

- La alopecia es un efecto muy común de la administración de Tronoxal, dependiente de la dosis.
- La alopecia inducida por la quimioterapia puede progresar a la calvicie.
- El pelo puede volver a crecer, aunque puede ser diferente en la textura o el color.

### ***Náuseas y vómitos***

- La administración de Tronoxal puede causar náuseas y vómitos.
- Deben tenerse en consideración las directrices actuales sobre el uso de antieméticos para la prevención y la mejora de las náuseas y los vómitos.
- El consumo de alcohol puede aumentar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

### ***Estomatitis***

- La administración de Tronoxal puede causar estomatitis (mucositis oral).
- Deben tenerse en consideración las directrices actuales sobre las medidas de prevención y mejora de la estomatitis.
- Extravasación: El efecto citotóxico de ifosfamida se produce después de su activación, la cual se lleva a cabo principalmente en el hígado. Por lo tanto, el riesgo de lesión de los tejidos por una administración extravasal accidental es bajo.
- En caso de extravasación accidental de ifosfamida, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente. La solución de ifosfamida extravascular debe ser aspirada con la cánula en el lugar de administración, y se deben instituir otras medidas si fuese apropiado.

### ***Uso en pacientes con insuficiencia renal***

En los pacientes con insuficiencia renal, sobre todo en aquellos con insuficiencia renal grave, la reducción de la excreción renal puede causar un aumento de los niveles plasmáticos de ifosfamida y de sus metabolitos, lo que puede dar lugar a un aumento de la toxicidad (por ejemplo, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, hematotoxicidad), por lo que debe ser tenido en consideración al establecer la dosis en estos pacientes (ver sección 4.2).

### **Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

La insuficiencia hepática, sobre todo si es grave, puede estar asociada con una disminución de la activación de ifosfamida, lo que puede alterar la eficacia del tratamiento de ifosfamida.

Esto debe ser considerado al seleccionar la dosis e interpretar la respuesta a la dosis seleccionada (ver sección 4.2).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

*La coadministración o la administración secuencial de otras sustancias o tratamientos que podrían aumentar la probabilidad o gravedad de los efectos tóxicos (por medio de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas) requieren una evaluación individual cuidadosa de los beneficios esperados y de los riesgos. Los pacientes que reciben estas combinaciones deben ser estrechamente controlados para detectar signos de toxicidad que permitan una intervención oportuna.*

*Los pacientes tratados con ifosfamida y agentes que reducen su activación deben ser supervisados para controlar una potencial reducción de la eficacia terapéutica y la necesidad de ajustar la dosis.*

- *Puede producirse un aumento de la hematotoxicidad y/o de la inmunosupresión por la combinación de efectos de la ifosfamida y, por ejemplo:*
  - *inhibidores de la ECA: los inhibidores de la ECA pueden causar leucopenia,*
  - *carboplatino,*
  - *cisplatino,*
  - *natalizumab*
- *Puede producirse un aumento de la cardiotoxicidad por la combinación de efectos de la ifosfamida y, por ejemplo:*
  - *antraciclinas,*
  - *irradiación de la región cardíaca*
- *El efecto combinado de ifosfamida y los siguientes medicamentos puede dar lugar a un aumento de la toxicidad pulmonar :*
  - *amiodarona,*
  - *G-CSF, GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos)*
- *La nefrotoxicidad puede aumentarse como resultado de un efecto combinado de ifosfamida y, por ejemplo:*
  - *aciclovir*
  - *aminoglucósidos*
  - *anfotericina B*
  - *carboplatino*
  - *cisplatino*
- *Un aumento del riesgo de desarrollar cistitis hemorrágica puede ser el resultado de un efecto combinado de ifosfamida y, por ejemplo:*
  - *busulfan,*
  - *irradiación de la vejiga*
- *Los efectos aditivos sobre el SNC pueden ser el resultado de un efecto combinado de ifosfamida y, por ejemplo:*
  - *antieméticos,*
  - *antihistamínicos,*
  - *narcóticos,*
  - *sedantes*
- *Inductores de enzimas hepáticas y microsomales extrahepáticas, pueden aumentar la formación de metabolitos responsables de la citotoxicidad y otras toxicidades (dependiendo las enzimas inducidas), se deben considerar en el caso del tratamiento previo o concomitante con, por ejemplo:*
  - *carbamazepina,*
  - *corticosteroides,*

- rifampicina,
  - fenobarbital,
  - fenitoína,
  - hierba de San Juan.
- *Inhibidores del CYP 3A4: la reducción de la activación y del metabolismo de la ifosfamida pueden alterar la eficacia del tratamiento con ifosfamida. La inhibición de CYP 3A4 también puede dar lugar a aumento de la formación de un metabolito de ifosfamida asociado con el SNC y la nefrotoxicidad. Los inhibidores del CYP 3A4 son:*
    - Ketoconazol
    - Fluconazol
    - Itraconazol
    - Sorafenib
  - *Docetaxel: se ha informado del aumento de la toxicidad gastrointestinal cuando se administró Tronoxal antes de la perfusión de docetaxel.*
  - *Derivados cumarínicos: el aumento de INR (Relación Normalizada Internacional) se ha comunicado en pacientes tratados con ifosfamida y warfarina.*
  - *Vacunas: Debido a los efectos inmunosupresores de la ifosfamida debe esperarse una respuesta reducida a las respectivas vacunas. En el caso de vacunas vivas se puede desarrollar una infección inducida por la vacuna.*
  - *Tamoxifeno: El uso concomitante de tamoxifeno y quimioterapia puede aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.*
  - *Cisplatino: la pérdida de la audición inducida por cisplatino puede ser exacerbada por la terapia concurrente con ifosfamida.*
  - *Irinotecan: la formación del metabolito activo de irinotecán puede reducirse cuando se administra irinotecan con ifosfamida.*
  - *Alcohol: En algunos pacientes, el alcohol puede aumentar las náuseas y los vómitos inducidos por la ifosfamida.*
  - *La administración simultánea de agentes antidiabéticos, como sulfonilureas e ifosfamida, puede potenciar los efectos hipoglucemiantes de los primeros.*
  - *Interacciones teóricas de ifosfamida y alopurinol que dan como resultado una mayor gravedad de la depresión de la médula ósea.*

#### **4.6. Embarazo, fertilidad y lactancia**

##### **Embarazo**

Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con Tronoxal.

Se ha demostrado que el tratamiento con ifosfamida durante la organogénesis, tiene un efecto fetotóxico en ratas, ratones y conejos y, por lo tanto, puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas.

Se han reportado casos de retraso del crecimiento fetal y de anemia neonatal después de la exposición a los regímenes de quimioterapia con ifosfamida durante el embarazo. Además, se ha informado de que la exposición a la ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina, puede causar abortos espontáneos, malformaciones (después de la exposición durante el primer trimestre), y efectos neonatales, como leucopenia, pancitopenia, hipoplasia de médula ósea grave y gastroenteritis.

Los datos en animales generados con otras oxazafosforinas sugieren que puede persistir un aumento del riesgo de embarazo fallido y malformaciones después de la interrupción del agente, mientras haya ovocitos / folículos que hayan estado expuesto al agente durante cualquiera de sus fases de maduración. Ver sección 4.4. Genotoxicidad

Las mujeres que reciben Tronoxal deben ser informadas del riesgo de daño fetal grave durante el primer trimestre si se quedan embarazadas. Después del primer trimestre, si el tratamiento no puede retrasarse, puede iniciarse la quimioterapia con Tronoxal tras informar a la paciente del riesgo leve, pero posible, de efectos teratógenos y el riesgo potencial para el feto (ver secciones 4.4 Genotoxicidad y 5.3).

## Fertilidad

Si el tratamiento es necesario en mujeres en edad fértil, debe utilizarse un método anticonceptivo fiable durante el mismo, así como hasta seis meses después del final del tratamiento.

Fertilidad masculina: En los varones, el tratamiento puede incrementar el riesgo de infertilidad irreversible y, por lo tanto, deben ser informados acerca de las posibilidades de conservación de espermatozoides antes del inicio del tratamiento.

## Lactancia

Tronoxal puede pasar a la leche materna. Puede aparecer toxicidad causada por ifosfamida (que incluye neutropenia, trombocitopenia, niveles bajos de hemoglobina y diarrea) en un niño alimentado con leche materna. La lactancia está contraindicada durante el tratamiento con Tronoxal (ver sección 4.3).

### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las manifestaciones de toxicidad del SNC puede afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas y frecuencias siguientes se basan en publicaciones que describen la experiencia clínica y la experiencia post comercialización con la administración fraccionada de ifosfamida en monoterapia con una dosis total de 4 hasta 12 g/m<sup>2</sup> por ciclo.

La frecuencia de las reacciones adversas descritas en la tabla siguiente se define empleando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ), muy raras ( $<1/10000$ ), frecuencia no conocida.

Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia post comercialización		
Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección* Neumonía* Sepsis (shock séptico)	Frecuente Poco frecuente Frecuencia no conocida
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>	Tumores secundarios* Progresión de neoplasias subyacentes	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Mielosupresión Leucopenia Trombocitopenia Anemia Hematotoxicidad* Agranulocitosis Aplasia medular febril Coagulación intravascular diseminada Síndrome urémico hemolítico Anemia neonatal Anemia hemolítica Metahemoglobinemia	Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del sistema</b>	Angioedema*	Frecuencia no conocida





Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia post comercialización		
Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
	onda T Electrocardiograma anomalía del complejo QRS	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipotensión Embolia pulmonar Trombosis venosa profunda Síndrome de fuga capilar Vasculitis Hipertensión Rubor Disminución de la presión arterial	Poco frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Insuficiencia respiratoria aguda* Síndrome de distrés respiratorio* Hipertensión pulmonar* enfermedad pulmonar intersticial* Alveolitis alérgica Neumonitis intersticial Neumonitis* Edema pulmonar* Derrame pleural Broncoespasmo Disnea Hipoxia Tos.	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas y vómitos Diarrea Estomatitis Tiflitis Colitis Enterocolitis Pancreatitis Íleo Hemorragia gastrointestinal Ulceración de la mucosa Estreñimiento Dolor abdominal Hipersecreción salival	Muy frecuente Poco frecuente Poco frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos hepato biliares</b>	Hepatotoxicidad <sup>8</sup> Insuficiencia hepática* Hepatitis fulminante* Enfermedad veno-oclusiva hepática Trombosis de la vena porta Hepatitis citolítica Colestasis	Frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Alopecia Dermatitis Erupción papular Necrosis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson Síndrome de eritrodisestesia palmo-Plantar Dermatitis por recuerdo de radiación Necrosis cutánea Hinchazón facial	Muy frecuente Rara Rara Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia post comercialización		
Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
	Petequias Erupción macular Erupción cutánea Prurito Eritema Hiperpigmentación de la piel Hiperhidrosis Alteraciones en las uñas.	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Rabdomiólisis Osteomalacia Raquitismo Retardo en el crecimiento Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades Espasmos musculares.	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Cistitis hemorrágica Hematuria <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin mesna</li> <li>• Con mesna</li> </ul> Macrohematuria <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin mesna</li> <li>• Con mesna</li> </ul> Disfunción renal* Daño renal estructural Síndrome de Fanconi Nefritis tubulointersticial Diabetes insípida nefrogénica Fosfaturia Aminoaciduria Poliuria Enuresis Sensación de orina residual.	Muy frecuente <sup>9</sup>  Muy frecuente Muy frecuente  Muy frecuente Frecuente Muy frecuente Muy frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Infertilidad Insuficiencia ovárica Menopausia prematura Amenorrea Trastornos ováricos Trastornos de la ovulación Azoospermia Oligospermia Deterioro de la espermatogénesis Disminución de estrógenos en sangre Aumento de gonadotropinas en la sangre Trastornos congénitos, familiares y genéticos Retraso del crecimiento fetal	Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Flebitis Fiebre neutropénica Fatiga Malestar Fallo multiorgánico* deterioro físico general	Frecuente Frecuente Poco frecuente Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

Frecuencia de las reacciones adversas en los ensayos clínicos y experiencia post comercialización		
Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Término recomendado de MedDRA	Frecuencia
	Reacciones en el área de inyección/perfusión	Frecuencia no conocida

\* Incluye resultados mortales

### **Infecciones e infestaciones**

Las siguientes manifestaciones se han asociado con la mielosupresión y la inmunosupresión causada por ifosfamida: aumento del riesgo y severidad de las infecciones<sup>†</sup>, neumonías<sup>†</sup>, sepsis y shock séptico (incluyendo muerte), así como la reactivación de infecciones latentes, incluyendo hepatitis viral<sup>†</sup>, *Pneumocystis jirovecii*<sup>†</sup>, herpes zoster, *Strongyloides*, leucoencefalopatía multifocal progresiva<sup>†</sup> y otras infecciones víricas y fúngicas.

<sup>†</sup> La inmunosupresión grave ha provocado infecciones graves y, en ocasiones, mortales.

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)**

Neoplasias maligna secundaria relacionada con el tratamiento\*, leucemia aguda\* (leucemia mieloide aguda\*, leucemia promielocítica aguda\*), leucemia linfocítica aguda\*, síndrome mielodisplásico, linfoma (linfoma no Hodgkin), sarcomas\*, carcinoma de células renales, cáncer de tiroides.

Se han reportado progresiones de neoplasias subyacentes, incluyendo resultados fatales.

\* Incluye resultados mortales.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Se han notificado las siguientes reacciones adversas para leucopenia: neutropenia, granulocitopenia, linfopenia, y pancitopenia. Para la neutropenia febril, ver más abajo.

La trombocitopenia también puede complicarse por la hemorragia. Se ha notificado sangrado con resultado de muerte.

Incluye los casos notificados como anemia y la disminución de la hemoglobina / hematocrito.

La mielosupresión se manifiesta como insuficiencia de la médula ósea.

### **Trastornos psiquiátricos**

Los cambios del estado mental incluyen ataque de pánico, catatonía, manía, paranoia, ilusiones, delirio, entecimiento del pensamiento y amnesia.

\*

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

La enfermedad pulmonar intersticial\* se manifiesta como fibrosis pulmonar.

### **Trastornos hepatobiliares**

La hepatotoxicidad se ha notificado como aumento de las enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa en sangre, la aspartato aminotransferasa, la fosfatasa alcalina, la gamma-glutamyl transferasa y la lactato deshidrogenasa; también con aumento de la bilirrubina, ictericia y síndrome hepatorenal.

### **Trastornos renales y urinarios**

La frecuencia de la cistitis hemorrágica se estima en base a la frecuencia de la hematuria. Los síntomas notificados de la cistitis hemorrágica incluyen disuria y polaquiuria

*La disfunción renal se manifiesta como: insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal irreversible), creatinina sérica aumentada, BUN aumentado, el aclaramiento de creatinina disminuye, acidosis metabólica, anuria, oliguria, glucosuria, hiponatremia, uremia, aclaramiento de creatinina aumentado. Se informó de daños estructurales renales que se manifiestan como: necrosis tubular aguda, daño del parénquima renal, enzimuria, cilindruria, proteinuria.*

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Se han reportado casos de flebitis e irritación de las paredes venosas. Así como de fiebre neutropénica. Fallo multiorgánico\*, deterioro físico general, reacciones en el sitio de inyección/perfusión incluyendo hinchazón, inflamación, dolor, eritema, sensibilidad, prurito, dolor de pecho, edema, inflamación de las mucosas, dolor, fiebre, escalofríos.

### **Reacciones de clase**

Las siguientes reacciones adversas se han reportado con ciclofosfamida, otro agente citotóxico oxazafosforina: Cáncer de pelvis renal, cáncer uretral, cáncer de vejiga, necrosis de la vejiga, fibrosis vesical, contractura vesical, pielitis hemorrágica, uretritis hemorrágica, cistitis ulcerosa. Muerte intrauterina, malformaciones del feto, toxicidad fetal (incluyendo mielosupresión, gastroenteritis), parto prematuro, atrofia testicular, oligomenorrea.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

### **4.9 Sobredosis**

Las consecuencias graves de sobredosis incluyen manifestaciones de toxicidad dosis-dependientes, como la toxicidad del SNC, nefrotoxicidad, mielosupresión y mucositis (ver sección 4.4). Los pacientes que recibieron una sobredosis deben someterse a una estrecha monitorización.

No se conoce un antídoto específico para la ifosfamida. La sobredosis se debe controlar con medidas de soporte, incluyendo las que se conozcan para cualquier infección concurrente, mielosupresión, toxicidad u otros, que pudiesen producirse. La ifosfamida y sus metabolitos son dializables.

Para prevenir o limitar los efectos urotóxicos por sobredosis es conveniente el uso de mesna para la profilaxis de la cistitis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; Agentes antineoplásicos. Agentes alquilantes. Análogos de la mostaza nitrogenada.

Código ATC: L01AA06

La ifosfamida es un citostático del grupo de las oxazafosforinas. Químicamente está relacionada con la mostaza nitrogenada y es un análogo sintético de la ciclofosfamida.

La ifosfamida se encuentra inactiva *in vitro* y se activa preferiblemente en el hígado por enzimas microsomales a 4-hidroxi-ifosfamida, que se encuentra en equilibrio con su aldoifosfamida tautómera. La isoaldoifosfamida se divide espontáneamente en acroleína y el metabolito alquilante mostaza de la isoifosfamida. A la acroleína se le atribuyen los efectos urotóxicos de la ifosfamida.

El efecto citotóxico de la ifosfamida se debe a la interacción entre sus metabolitos alquilantes y el ADN. El punto preferido de ataque son los puentes fosfodiéster del ADN. La alquilación da lugar a una fractura de la cadena y a enlaces cruzados del ADN.

En el ciclo celular, el paso a través de la fase G2 se ralentiza. El efecto citotóxico no es específico para la fase del ciclo celular; sin embargo, es específica para el ciclo celular.

No se puede descartar la resistencia cruzada, especialmente con citostáticos relacionados estructuralmente, tales como ciclofosfamida, pero también con otros agentes alquilantes. Por otra parte, se ha observado que los tumores resistentes a la ciclofosfamida o las recurrencias tras el tratamiento con ciclofosfamida a menudo responden al tratamiento con ifosfamida.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *Absorción*

Tras la administración intravenosa, la ifosfamida es detectable en los órganos y tejidos después de unos minutos. Existe una relación lineal entre la concentración plasmática alcanzada y la dosis administrada de ifosfamida.

### *Distribución*

La ifosfamida y sus metabolitos se distribuyen en el cuerpo entre los tejidos y los órganos, incluyendo el cerebro. El volumen de distribución llega a 0,5-0,8 l/kg. La vida media plasmática de la ifosfamida está entre 4 y 7 horas.

La ifosfamida inalterada puede cruzar la barrera hematoencefálica. En los niños, los metabolitos de la ifosfamida también fueron detectados en el líquido cefalorraquídeo, lo cual es aún objeto de debate en el caso de los adultos.

No hay datos confirmados sobre el paso de la ifosfamida a través de la placenta o la excreción en la leche materna. Debido a la teratogenicidad de la sustancia que fue confirmada en experimentos con animales y la semejanza estructural con ciclofosfamida, hay que prever que la ifosfamida también atraviese la placenta y se excrete en la leche materna.

La ifosfamida se une a cerca del 20% a las proteínas plasmáticas.

### *Biotransformación*

La metabolización de la ifosfamida comienza a los pocos minutos.

La ifosfamida es hidroxilada a 4-hidroxi-ifosfamida activa, en hígado. El proceso es catalizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Por la reacción de apertura del anillo, la 4-hidroxi-ifosfamida se transforma en aldoifosfamida activa. Además, la división de la aldoifosfamida produce acroleína y el metabolito alquilante mostaza de la isofosfamida. Por otra parte, la ifosfamida se desactiva en un 25 - 60% por desalquilación de las cadenas cloroetil de los lados de la cadena, al parecer catalizado por CYP2B6. Alternativamente, la aldoifosfamida puede ser oxidada a la carboxi-ifosfamida inactiva.

El metabolismo de la ifosfamida se caracteriza por una amplia variabilidad inter-individual.

### *Eliminación*

La ifosfamida y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. En dosis fraccionadas de 1,6 a 2,4 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal/día durante tres días consecutivos, el 57% de la dosis administrada, y en una sola dosis alta de 3,8 a 5 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal, el 80% de la dosis administrada fueron eliminadas en forma de metabolitos o ifosfamida sin cambios en 72 horas. La cantidad excretada inalterada llegó a ser del 15% y 53%, respectivamente, para las dosis mencionadas.

El aclaramiento renal es de 6 a 22 ml/min.

## **Farmacocinética en situaciones clínicas/poblaciones especiales**

### *Población pediátrica*

Las propiedades farmacocinéticas de la ifosfamida en niños no varían esencialmente de los observados en adultos, con una semivida de eliminación más corta y donde parece que la eliminación renal de ifosfamida y sus metabolitos pueden ser ligeramente superiores.

### *Población de edad avanzada*

Un estudio de pacientes de 40 y 71 años indica que la vida media de eliminación parece aumentar conforme avanza la edad. Este aparente aumento en la vida media parece estar relacionado a los aumentos en el volumen de distribución de ifosfamida con los años. No se registraron cambios significativos en el aclaramiento plasmático total y la depuración renal o no renal con la edad.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se realizaron estudios formales en pacientes con función renal alterada. Sin embargo, debido al hecho de que el aclaramiento renal de la ifosfamida es bajo, no es de esperar que una función renal ligeramente alterada tenga ninguna influencia sobre las propiedades farmacocinéticas de la ifosfamida. En caso de insuficiencia renal, la neurotoxicidad de la ifosfamida puede aumentar debido a la alteración de la eliminación renal. Por lo tanto, en estos pacientes se recomienda la reducción de la dosis.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La ifosfamida se metaboliza principalmente en el hígado. La insuficiencia hepática puede ralentizar el metabolismo de la ifosfamida, pudiendo dar lugar a la interrupción completa de su metabolismo y con ello a que la excreción sea exclusivamente en forma de ifosfamida.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Toxicidad aguda

Después de la administración intraperitoneal, los valores DL<sub>50</sub> están entre 520 y 760 mg/kg en ratones y entre 150 y 300 mg/kg en ratas. Con una dosis de 100 mg/kg o superior, administrada por vía intravenosa varias veces, se observaron signos de toxicidad en ratas.

#### Toxicidad crónica

Respecto a los efectos secundarios clínicos, los ensayos de toxicidad crónica mostraron lesiones del sistema linfohematopoyético, el tracto gastrointestinal, la vejiga urinaria, los riñones, el hígado y las gónadas.

#### Potencial mutagénico, carcinogénico y teratogénico

Como agente alquilante, la ifosfamida pertenece a las sustancias genotóxicas y posee el correspondiente potencial mutagénico. En estudios a largo plazo en ratas y ratones, la ifosfamida muestra un efecto carcinogénico.

La ifosfamida posee efectos embriotóxicos y teratogénicos. Los efectos teratogénicos se observaron en tres especies animales (ratones, ratas y conejos) a dosis de entre 3 y 7,5 mg/kg.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Período de validez

3 años.

La solución reconstituida debe utilizarse antes de transcurridas 48 horas tras su preparación conservada a una temperatura entre 2° y 8°C.

**Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida debe ser usada inmediatamente, a menos, que la reconstitución se realice en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y condiciones antes de su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2 °C- 8°C.**

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Tronoxal 1.000 mg polvo para solución para perfusión, se presenta en envases de 1 vial de vidrio clase hidrolítica I o III transparentes de 30 ml sellados con tapón de goma y cápsula de aluminio, que contienen 1.000 mg de ifosfamida.

Los viales están envasados con o sin envase protector de plástico. Este envase no entra en contacto directo con el medicamento y proporciona una protección adicional de transporte, lo que aumenta la seguridad para el personal médico y farmacéutico.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

En la preparación de Tronoxal deben seguirse las normas de seguridad relativas a la manipulación de agentes citostáticos.

Pueden producirse reacciones cutáneas asociadas a la exposición accidental a la ifosfamida. Para minimizar el riesgo de exposición dérmica, use siempre guantes impermeables al manipular los viales y soluciones que contienen ifosfamida. Si la ifosfamida entra en contacto con la piel o las mucosas, lave inmediatamente la piel con agua y jabón o enjuague la mucosa con abundante cantidad de agua.

#### **Preparación de la solución para perfusión**

Se debe prestar atención para asegurar que la solución de ifosfamida diluida no exceda una concentración de 40 mg/ml.

Con el fin de preparar una concentración de 40 mg/ml lista para usar, disolver el liofilizado en 25 ml de agua para preparaciones inyectables.

La sustancia se disuelve fácilmente cuando los viales se agitan enérgicamente durante 30 segundos a 1 minuto tras de la adición del disolvente. Si la disolución completa no se produce de inmediato, es conveniente permitir que la solución repose durante unos minutos.

A efectos de la perfusión, se recomienda diluir la solución reconstituida en una solución de glucosa 5 mg/ml, una solución de cloruro sódico 9 mg/ml o con solución de Ringer. Como guía puede utilizarse lo siguiente: La dilución en 250 ml para la perfusión durante un período de 30 a 60 minutos y la dilución a 500 ml para una perfusión administrada durante una a dos horas. Para una perfusión continua de 24 horas con dosis altas de Tronoxal, se recomienda diluir la dosis total (por ejemplo, 5 g/m<sup>2</sup>) en tres litros de solución de glucosa 5 mg/ml o de solución de cloruro sódico 9 mg/ml.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Baxter S.L.  
Pouet de Camilo 2,  
46394 Ribarroja del Turia (Valencia)  
España

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

55.577

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

17 de diciembre de 1976

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2023