



IFOCRIS®

IFOSFAMIDA 1 g

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

ADVERTENCIAS

La Ifosfamida debe ser administrada bajo la supervisión de médicos experimentados en el uso de agentes quimioterapéuticos. Han sido asociados con el uso de Ifosfamida efectos urotóxicos, especialmente cistitis, toxicidad a nivel del sistema nervioso central, como confusión y coma. Si esto ocurre puede ser necesario interrumpir la terapia con Ifosfamida. Ha sido reportada mielosupresión severa (ver REACCIONES ADVERSAS).

FÓRMULA

IFOCRIS Inyectable liofilizado 1 g.
Cada frasco ampolla contiene:
Ifosfamida 1g
Manitol 700 mg

CODIGO ATC

L01AA06

INDICACIONES

La Ifosfamida está indicada como tratamiento quimioterápico de tercera línea para cáncer testicular de células germinales, utilizada en combinación con otros agentes antineoplásicos. Ifosfamida debería utilizarse en combinación con agentes profilácticos para cistitis hemorrágica, tales como el Mesna.

ACCION FARMACOLOGICA

La Ifosfamida ha demostrado requerir activación metabólica mediante enzimas hepáticas microsomales, para producir metabolitos biológicamente activos.

La activación se da mediante la hidroxilación del carbono 4 del ciclo y así se obtiene una 4-hidroxisfosfamida, metabolito intermedio inestable, que luego es degradado rápidamente a 4-cetoifosfamida, metabolito urinario estable.

La apertura del ciclo origina la formación del metabolito urinario estable, 4-carboxifosfamida. Ambos metabolitos urinarios no son citotóxicos. También fueron detectados la diamida N,N-bis (2-cloroetil) del ácido fosfórico y la acroleína. La oxidación enzimática del cloroetil y la subsecuente desalquilación produce los dos metabolitos urinarios más importantes, dicloroetil Ifosfamida y dicloroetil Ciclofosfamida.

Los metabolitos alquilados de Ifosfamida han demostrado interactuar con el ADN.

La incubación *in vitro* del ADN con Ifosfamida activada produjo fosfotriesteres.

Farmacocinética: A nivel farmacocinético la Ifosfamida evidencia en humanos dependencia de la dosis. A dosis únicas de 3,8-5,0 g/m² las concentraciones plasmáticas decrecen bifásicamente y el tiempo medio de eliminación es de alrededor de 15 horas. A dosis de 1,6-2,4 g/m², la disminución de la concentración plasmática es monoexponencial y el tiempo medio de eliminación es de alrededor de 7 horas. La Ifosfamida es extensamente metabolizada en humanos y los caminos se saturan a altas dosis.

Después de la administración de dosis de 5 g/m² de Ifosfamida 14C marcada, el 70% al 86% de la dosis radioactiva fue recuperada en la orina con alrededor del 61% de la dosis excretada como compuesto madre. A dosis de 1,6-2,4 g/m² sólo del 12% al 18% de la dosis fue excretada en la orina sin cambios durante las 72 horas posteriores a la administración.

Dos diferentes derivados dicloroetilados de la Ifosfamida, 4-carboxifosfamida, ácido tiodiacético y conjugados del ácido cloroacético, han sido identificados como los mayores metabolitos urinarios de Ifosfamida en humanos y sólo

se encuentran pequeñas cantidades de 4-hidroxisfosfamida y acroleína.

Pequeñas cantidades (nmol/ml) de Ifosfamida y 4-hidroxisfosfamida son detectables en el plasma humano. El metabolismo de la Ifosfamida es requerido para la obtención de la forma biológica activa. Mientras que el metabolismo es extenso, esto es variable en cada uno de los pacientes.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La Ifosfamida debe ser administrada por vía intravenosa a dosis de 1,2 g/m² por día durante 5 días consecutivos. El tratamiento se repite cada 3 semanas o después de que el paciente se recupere de la toxicidad hematológica (plaquetas mayor o igual a 100.000/ml, glóbulos blancos mayor o igual a 4.000/ml). Para prevenir la toxicidad en la vejiga la Ifosfamida debe ser administrada con una vigorosa hidratación que consiste en la ingesta de por lo menos 2 litros de agua o la administración de igual cantidad de fluido intravenoso por día. La utilización de un protector, como por ejemplo Mesna, puede reducir significativamente la incidencia de hematuria, especialmente hematuria grave asociada con cistitis hemorrágica. La Ifosfamida debe ser administrada a través de una infusión intravenosa lenta durante un mínimo de 30 minutos. La Ifosfamida ha sido administrada a un pequeño número de pacientes con la función hepática y/o renal comprometida, pero no han sido realizados estudios adecuados para determinar la dosis óptima en dichos pacientes. Preparación para la administración intravenosa. **Estabilidad:** Las inyecciones se preparan para uso parenteral, se agrega Agua Estéril para Inyección USP o Agua Bacterioestática para Inyección USP (Alcohol Bencilico o parabenos preservados).

Agitar para disolver. Usar la cantidad de diluyente como se muestra en la siguiente tabla:

Dosis	Cantidad de diluyente	Concentración final
1 g	20 ml	50 mg/ml
3 g	60 ml	50 mg/ml

Las soluciones de Ifosfamida pueden ser diluidas con los siguientes fluidos para alcanzar concentraciones de 0,6 a 20 mg/ml.:

- Solución de Dextrosa (para uso Inyectable USP) al 5%.

- Solución inyectable de Cloruro de Sodio USP al 0,9%.

- Solución inyectable de Ringer Lactosado USP.

- Agua estéril calidad inyectable USP.

Debido a la idéntica estabilidad que es obtenida tanto con Agua estéril calidad inyectable como con las otras soluciones (Solución de Dextrosa al 5%, Solución inyectable de Cloruro de Sodio USP al 0,9%, Solución inyectable de Ringer Lactosado USP), es aceptable también el uso de grandes volúmenes parenterales en frascos de vidrio, bolsas plásticas que contie-

nen concentraciones intermedias o mezclas de excipientes (por ejemplo Solución inyectable de Dextrosa al 2,5%, Solución inyectable de Cloruro de Sodio 0,45% o Dextrosa 5% y Solución inyectable de Cloruro de Sodio 0,9%). Las soluciones de Ifosfamida iniciales o diluidas deben ser refrigeradas y utilizadas dentro de las 24 horas.

Antes de la administración los productos de drogas parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar la posible existencia de partículas y/o cambios en la coloración.

CONTRAINDICACIONES

El uso continuado de Ifosfamida está contraindicado en pacientes con la función medular ósea severamente deprimida. (Ver PRECAUCIONES). Ifosfamida también está contraindicado en aquellos pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad previa a la droga.

ADVERTENCIAS

Sistema Urinario: Han sido asociados frecuentemente con el uso de Ifosfamida efectos urotóxicos, especialmente cistitis hemorrágica. Se recomienda realizar un análisis de orina antes de la administración de cada dosis de Ifosfamida. Si la hematuria microscópica es mayor de 10 glóbulos rojos, por campo de gran aumento, la administración debe ser interrumpida hasta la resolución completa.

La administración prolongada de Ifosfamida debe ser acompañada con una vigorosa hidratación oral o parenteral.

Sistema Hematopoyético: Cuando Ifosfamida es administrada en combinación con otros agentes quimioterápicos, se observa frecuentemente mielosupresión severa. Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo hematológico cerrado. Deben obtenerse antes de cada administración, y a intervalos apropiados, conteo de glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina. A menos de que sea clínicamente esencial Ifosfamida no debe ser administrado a pacientes con un conteo de los glóbulos blancos menor de 2.000/ml y/o plaquetas menor a 50.000/ml.

Sistema Nervioso Central: Las manifestaciones neurológicas reportadas siguiendo la terapia de Ifosfamida consisten en somnolencia, confusión, alucinaciones y en algunas instancias, coma. La aparición de estos síntomas requiere la interrupción de la terapia. Usualmente los síntomas han sido reversibles, debiéndose mantener una terapia de soporte hasta resolución completa de los síntomas.

Embarazo: Los estudios realizados en animales indican que esta droga es capaz de causar mutación en los genes y daño en los cromosomas *in vivo*.

Se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos en ratas y conejos a dosis de 0,05 a 0,075 veces la dosis para humanos. La Ifosfamida puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Si Ifosfamida es usado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta droga, la paciente debe ser advertida del daño potencial para el feto.

PRECAUCIONES

General: Ifosfamida debe ser administrada cuidadosamente a pacientes con la función renal dañada, también a aquellos pacientes con compromiso de la médula ósea indicado por leucopenia, granulocitopenia y metástasis extensiva de la médula ósea, ó tratamientos radio o quimioterápicos previos.



Ensayos de laboratorio: Durante el tratamiento, el perfil hematológico de los pacientes (particularmente neutrófilos y plaquetas) debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. La orina debe ser examinada regularmente por la aparición de células rojas las cuales pueden preceder una cistitis hemorrágica.

Interacciones con otras drogas: Los médicos deben centrar su atención en la posible interacción de Ifosfamida con otras drogas durante la terapia combinada. Ifosfamida ha sido utilizada, con éxito, concurrentemente con otras drogas, incluso con otras drogas citotóxicas.

Cicatrización: La Ifosfamida puede interferir con la cicatrización normal.

Embarazo: Embarazo "Categoría D". (Ver sección ADVERTENCIAS).

Lactancia: La Ifosfamida es excretada en la leche materna. Debido a la gravedad de los efectos adversos y la tumorigenicidad demostrada en estudios en animales, debe decidirse dejar de amamantar o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Carcinogénesis, Mutagénesis, y Transtornos de la Fertilidad: La Ifosfamida ha demostrado ser carcinogénica en ratas (hembra) evidenciando una incidencia significativa de leiomiosarcomas y fibroadenomas mamarios.

El potencial mutagénico de Ifosfamida ha sido documentado en sistemas bacteriales *in vitro* y células mamarias *in vivo*. *In vivo* la Ifosfamida indujo a efectos mutagénicos en ratas hembra y en ratas macho provocó un significativo incremento en las mutaciones letales.

En ratas preñadas las resorpciones aumentaron y las anomalías se presentaron a los 19 días después de aplicada una dosis de 30 mg/m² de Ifosfamida en el día 11 de la gestación. Se observaron efectos embriofetales en ratas siguiendo la administración de dosis de 54 mg/m² Ifosfamida del 6^o al 15^o día de gestación.

Uso Pediátrico: No han sido establecidas la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos. Si usted está tomando algún medicamento, o está embarazada o amamantando consulte a su médico antes de ingerir este medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

En pacientes que reciben Ifosfamida como único agente es necesario limitar la dosis ante la aparición de las siguientes toxicidades: Mielosupresión y urotoxicidad. La división de la dosis, una hidratación vigorosa y un protector (tal como Mesna) pueden reducir significativamente la incidencia de hematuria y especialmente hematuria grave asociada con cistitis hemorrágica. Con dosis de 1,2 g/m² puede originarse leucopenia, usualmente ésta es leve a moderada.

Otros efectos significantes incluyen alopecia, náuseas, vómitos y toxicidades en el sistema nervioso central.

Reacciones Adversas	*Incidencia %
Alopecia	83
Náuseas/Vómitos	58
Hematuria	46
Hematuria Grave	12
Toxicidad SNC	12
Infección	8
Daño Renal	6
Insuficiencia Hepática	3
Flebitis	2
Fiebre	1
Reacciones Alérgicas	<1
Anorexia	<1
Cardiotoxicidad	<1

Coagulopatía	<1
Constipación	<1
Dermatitis	<1
Reacciones Adversas	*Incidencia %
Diarrea	<1
Fatiga	<1
Hipertensión	<1
Hipotensión	<1
Malestar	<1
Polineuropatía	<1
Síntomas Pulmonares	<1
Salivación	<1
Estomatitis	<1

*Basada sobre literatura publicada de 30 estudios de único agente en 2070 pacientes.

Toxicidad Hematológica: La mielosupresión fue relacionada con la dosis y su limitación, y consistió principalmente en leucopenia y en menor grado en trombocitopenia. Se espera que el 50% de los pacientes tratados con Ifosfamida, como único agente, a dosis de 1,2 g/m² por día, durante 5 días consecutivos presente un recuento de glóbulos blancos menor de 3.000/ml. Para este nivel de dosis el 20% de los pacientes presentó trombocitopenia (plaquetas < 100.000/ml). De cualquier manera a altas dosis la leucopenia fue universal y con la dosis total de 10-12 g/m², la mitad de los pacientes tuvo un recuento de glóbulos blancos menor de 1.000/ml y el 8% de los pacientes tuvo un recuento de plaquetas por debajo de 50.000/ml. Usualmente la mielosupresión es reversible y el tratamiento puede ser administrado cada 3 a 4 semanas. Cuando Ifosfamida es administrada en combinación con otros agentes mielosupresores puede ser necesario un ajuste en la dosis. Aquellos pacientes que hayan experimentado mielosupresión severa tienen potencialmente incrementado el riesgo de desarrollar infección.

Sistema Digestivo: El 58% de los pacientes que recibió Ifosfamida presentó náuseas y vómitos. Éstos fueron usualmente controlados mediante terapia estándar antiemética. Otros efectos gastrointestinales incluyen anorexia, diarrea y en algunos casos constipación.

Sistema Urinario: Se detectó urotoxicidad, consistente en cistitis hemorrágica, disuria, alteración de la frecuencia urinaria y otros síntomas de irritación de la vejiga. Entre el 6% a 92% de los pacientes tratados con Ifosfamida presentó hematuria. La incidencia y la severidad de la hematuria puede reducirse significativamente a través de una hidratación vigorosa, división de la dosis y un protector (como Mesna). A dosis diarias de 1,2 g/m² durante 5 días consecutivos, sin un protector, se observó hematuria y hematuria grave en el 50% y 8% de los pacientes respectivamente. En el 6% de los pacientes tratados con Ifosfamida como único agente se produce toxicidad renal. Fueron detectados los siguientes signos clínicos: Elevación en el balance de nitrógeno ureico o en la creatinina sérica, disminución en el clearance de creatinina.

Se reportó un episodio de acidosis renal tubular, el cual derivó en una insuficiencia renal. También se dieron en raras instancias proteinuria y acidosis.

En un estudio en el cual se administró Ifosfamida a dosis de 2,0 a 2,5 g/m² durante 4 días se reportó acidosis metabólica en el 31% de los pacientes. Fueron reportados síndrome de Fanconi, acidosis tubulo renal y raquitismo renal. Se recomendando monitoreo clínico cerrado de la composición química del suero y la orina, incluyendo fosfatasa alcalina, potasio y otros estudios de laboratorio apropiados.

Sistema Nervioso Central: Los efectos en el sistema nervioso central fueron observados en el 12% de los pacientes tratados con Ifosfamida. Estos fueron en su mayoría somnolencia, confusión, psicosis depresiva y alucinaciones. Otros síntomas menos frecuentes incluyen desorientación y mareos. Fueron ocasionalmente reportados ataques y coma, seguida de muerte. La incidencia de toxicidad en el sistema nervioso central puede ser mayor en pacientes con la función renal alterada.

Otros: En aproximadamente, el 83% de los pacientes tratados con Ifosfamida como único agente, se observó alopecia. Esta incidencia puede ser del 100% dependiendo de otros agentes incluidos en el régimen de quimioterapia. Se percibió un incremento en las enzimas hepáticas y/o bilirrubina en el 3% de los pacientes. Otros efectos menos frecuentes incluyen flebitis, síntomas pulmonares, fiebre de origen desconocido, reacciones alérgicas, estomatitis, cardiotoxicidad y polineuropatía.

SOBREDOSIS

No se conoce un antídoto específico para la Ifosfamida. El tratamiento de la sobredosis puede incluir medidas de soporte generales para sostener al paciente a través de cualquier período de toxicidad que pueda ocurrir.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, menor a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACION

1 frasco-ampolla de polvo inyectable para uso endovenoso.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta."

**ANTE CUALQUIER DUDA
CONSULTE A SU MEDICO**

Fecha de la Última Revisión: Febrero del 2004.

Especialidad Medicinal autorizada
por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 44.003.



Absolutamente Confiable

Laboratorio LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina.
www.lkmsa.com

Director Técnico: Mario Malaspina. Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1320/ 1510,
San Justo, Pcia. de Bs. As., Argentina.

**MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**