IFOSFAMIDA KEMEX
IFOSFAMIDA 1 G
POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALICUANTITATIVA:
Cada frasco ampolla contiene:
IFOSFAMIDA KEMEX 1 g
Ifosfamida.....1 g
Manitol..... 1 g

ADVERTENCIA
IFOSFAMIDA KEMEX debería administrarse bajo la atenta supervisión de un profesional médico experimentado en la utilización de agentes quimioterapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. Tantos diversos efectos colaterales urotóxicos, en especial la denominada cistitis hemorrágica, así como las toxicidades que afectan el sistema nervioso central, como, por ejemplo, confusión y coma, han estado asociados con la administración de ifosfamida. Al producirse este tipo de reacciones adversas, debería interrumpirse la terapia con ifosfamida. Asimismo, se han reportado casos de mielosupresión severa. (ver Sección Reacciones Adversas)

DESCRIPCION
Ifosfamida es un agente quimioterapéutico relacionado, desde el punto de vista químico, con la mostaza del nitrógeno y análogo sintético de la ciclofosfamida. La denominación química de ifosfamida es 3-(2-cloroetil)-2-[2-cloroetilamino]-tetrahidro-2H-11,3,2,-oxazafosforina-2-óxido.

FARMACOLOGIA CLINICA
Se ha demostrado que la ifosfamida requiere una activación metabólica por parte de las enzimas hepáticas microsomales para poder producir metabolitos biológicamente activos. La activación tiene lugar mediante hidroxilación en el anillo del átomo el carbono "4" para formar la inestable 4-hidroxi-ifosfamida intermedia. La apertura del anillo resulta en la formación del metabolito urinario estable, el 4-carboxi-ifosfamida. No se comprobó que estos metabolitos de naturaleza urinaria fuesen citotóxicos. Asimismo, se hallaron restos de N,N-bis (2-cloroetil)-diamida del ácido fosfórico (ifosforamida) y acroleina. La oxidación enzimática de las cadenas laterales de cloroetil, y la posterior desalquilación, producen los principales metabolitos urinarios, decloroetil ifosfamida y decloroetil ciclofosfamida.
De la misma, se demostró que los metabolitos alquilatados interactúan con el ADN.
La activación *in vitro* del ADN con ifosfamida activada ha producido fosfotriésteres. El tratamiento de los núcleos celulares intactos puede también resultar en la formación de los enlaces de cruzamiento entre ADN y ADN. La reparación del ADN puede a menudo producirse en aquellas células en etapas G-1 y G-2.
Farmacocinética
Ifosfamida exhibe una farmacocinética dosis dependiente en humanos, En dosis únicas de 3.8 – 5.0 g/m^2, las concentraciones plasmáticas se degeneran bifásicamente y el tiempo de vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 15 horas. Al administrarse dosis de 1.6 – 2.4 g/m^2/día, el degeneramiento plasmático es monoexponencial siendo el tiempo de vida media de eliminación terminal de aproximadamente 7 horas. Ifosfamida resulta ser por demás metabolizada en humanos. Las vías metabólicas parecen estar saturadas al administrarse dosis elevadas de esa droga.
Luego de la administración de dosis de 5.0 mg/m^2 de ifosfamida ^{14}C marcada, a través de la orina logró recuperarse entre el 70% y 86 % de la radioactividad dosificada. Cerca del 61 % de la dosis fue excretada como compuesto parenteral. Administradas las dosis de 1.6 – 2.4 g/m^2, solo del 12% al 18% de la dosis fue excretada en la orina como droga inalterable dentro del término de las 72 horas.
Como principales metabolitos urinarios de humanos, se identificaron dos diferentes derivados decloroetilados de ifosfamida, el 4-carboxi-ifosfamida, ácido tiodiacético y los conjugados de cisteína correspondiente al ácido cloroacético. Por otra parte, sólo pequeñas cantidades (expresadas en nmol/ml) de mostaza de ifosfamida y de 4-hidroxi-ifosfamida son detectables en el plasma humano. Es necesario que se produzca el metabolismo de ifosfamida para la generación de las especies biológicamente activas. En tanto y en cuanto el metabolismo sea exhaustivo, esta situación resulta bastante variable entre los pacientes.

INDICACIONES Y USOS
IFOSFAMIDA KEMEX, administrado en combinación con ciertos agentes antineoplásicos autorizados, es indicado como quimioterapia de tercera línea para el tratamiento contra el cáncer testicular de la célula del genoblasto. Debería ser habitualmente administrado en combinación con un agente profiláctico para el tratamiento contra la cistitis hemorrágica, tal como mesna.

DOSIS Y ADMINISTRACION
IFOSFAMIDA KEMEX debería ser administrado intravenosamente, con una dosis de 1.2 g/m^2/día, durante 5 días consecutivos. El tratamiento debe repetirse cada 3 semanas o luego de la recuperación del paciente de la toxicidad hematológica (valores de los resultados: recuento de plaquetas: ≥ 100.000/ µl, de leucocitos: ≥ 4.000/ µl). Para impedir la toxicidad de la vejiga, IFOSFAMIDA KEMEX debería ser administrado con una completa hidratación que consiste en 2 litros de líquido a ser administrado por vía oral o intravenosa, diariamente. Además, debería utilizarse un protector, tal como mesna, para impedir la cistitis hemorrágica. IFOSFAMIDA KEMEX debería ser administrado, a través de una lenta infusión intravenosa que debería durar, al menos, 30 minutos. Si bien se administró ifosfamida a un pequeño número de pacientes con función hepática y/o renal comprometida, por el contrario, no se llevaron a cabo estudios destinados a determinar cronogramas óptimos de dosificación sobre dichos pacientes.
Preparación para Administración por Vía Intravenosa.
Estabilidad:
Las inyecciones son preparadas para su uso parenteral, agregando agua esterilizada para uso inyectable, al frasco. Luego, agite el frasco para disolver el contenido. Para reconstituir el producto, utilice la cantidad de diluyente, tal lo indicado en la siguiente tabla.

Potencia de la Dosis	Cantidad de Diluyente	Concentración Final
1 gramo	20 ml	50 mg/ml
2 gramos	40 ml	50 mg/ml

Desde el punto químico y físico, una vez reconstituídas, las soluciones permanecen estables durante 1 semana, a una temperatura de 30ºC.
Las soluciones de ifosfamida pueden ser además diluídas para alcanzar concentraciones de 0.6 a 20 mg/ml, en los siguientes líquidos:
-inyección de Dextrosa al 5%
-inyección de Cloruro Sódico al 0.9%
-inyección de Ringer-Lactato
-inyección de Agua esterilizada

Una vez almacenadas en botellas de vidrio conteniendo una gran cantidad de volumen, o en bolsas "Viaflex", las mezclas obtenidas permanecen química y físicamente estables durante, al menos, 1 semana, a una temperatura de 30º C.
Debido a que se obtuvieron resultados de estabilidad esencialmente idénticos en el caso de las mezclas con agua esterilizada, así como en el caso de otras mezclas (solución inyectable de dextrosa al 5%, cloruro sódico al 0.9% y solución inyectable de lactato), también resulta recomendable la utilización de botellas de vidrio conteniendo grandes volúmenes, bolsas "Viaflex", que contienen concentraciones intermedias o mezclas de excipientes (ej. solución inyectable de dextrosa al 2.5%, de cloruro sódico al 0.45% o de dextrosa al 5% o cloruro sódico la 0.9%). Asimismo, debería tenerse en cuenta la naturaleza microbiológica tanto de los productos constituidos como las mezclas preparadas, en especial cuando se utilizan sustancias vehiculares no preservadas.
Aquellas diluciones de ifosfamida que no fueron preparadas con agua bacteriostática para uso inyectable, deberían permanecer refrigeradas, y deberían ser utilizadas en el término de las siguientes 6 horas. En el caso de aquellos productos derivados de drogas parenterales, debería realizarse una inspección visual para comprobar la presencia de partículas extrañas y decoloración antes de su administración.

CONTRAINDICACIONES
El uso continuado de IFOSFAMIDA KEMEX resulta contraindicado en aquellos pacientes con funciones severamente deprimidas de la médula ósea (ver Advertencias y Precauciones). De la misma manera, IFOSFAMIDA KEMEX es contraindicado en aquellos pacientes que han evidenciado previa hipersensibilidad a esta droga.

ADVERTENCIAS
Sistema Urinario
A menudo, diversos efectos colaterales urotóxicos, como por ejemplo la cistitis hemorrágica, se han visto asociados con el uso de ifosfamida. En tal sentido, se recomienda obtener un análisis de la función renal antes de administrar cada dosis de ifosfamida. De comprobarse la presencia de hematuria microscópica (superior a los 10 eritrocitos GR´s en el sedimento urinario), debería interrumpirse las siguientes administraciones de este producto hasta tanto se obtenga un restablecimiento completo de la condición del paciente. Las dosis posteriores de ifosfamida deberían suministrarse con una exhaustiva hidratación oral o parenteral.
Sistema Hematopoyético
Al administrarse ifosfamida en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, por lo general se observa una severa mielosupresión. Se recomienda un estricto monitoreo hematológico. Debería obtenerse los resultados correspondientes al recuento de leucocitos, de plaquetas y hemoglobina antes de cada administración y a intervalos adecuados. Salvo que fuese clínicamente esencial, aquellos pacientes que registren un recuento de leucocitos cuyo resultado se ubique por debajo de los 2.000/ µl, y/o un recuento de plaquetas debajo de los 50.0007 µl no deberían recibir ifosfamida.
Sistema Nervioso Central
Se han reportado diversas manifestaciones neurológicas (somnolencia, confusión, alucinaciones y, en algunos casos, estados de coma) luego de la terapia con ifosfamida. Ante la aparición de estos síntomas, debe optarse por discontinuar la terapia con ifosfamida. En la mayoría de las casos, los síntomas han sido reversibles y debería, así mantenerse una terapia de apoyo hasta lograr el completo restablecimiento del paciente.
Embarazo
Estudios en animales han indicado que esta droga es capaz de provocar mutaciones del gen y cambio cromosómico *in vivo*. Se han observado los diferentes efectos embriológicos y teratogénicos en ratones, ratas y conejos; estos ejemplares recibieron dosis equivalentes a 0.05 - 0.075 veces la dosis en humanos. Ifosfamida puede provocar daño fetal cuando se la administra a embarazadas. Si se opta por el uso de ifosfamida durante el transcurso del embarazo, o si la paciente quedase embarazada mientras estuviera ya tomando esta droga, la paciente debería recibir información respecto de los riesgos potenciales a los que está expuesto el feto ante la administración de este producto.

PRECAUCIONES
Generalidades
Ifosfamida debería ser administrada con sumo cuidado en aquellos pacientes con problemas de función renal así como en aquellos individuos con una comprometida reserva de la médula ósea, tal lo indicado por graves trastornos: leucopenia, granulocitopenia, metástasis en la médula ósea, terapia de radiación previa o terapia anterior a través de la administración de otros agentes citotóxicos.
Test de Laboratorio
Durante el desarrollo del tratamiento, y de manera periódica, debería monitorearse el perfil hematológico que ofrece el paciente (en especial, recuento de neutrófilos y plaquetas). Así, podrá determinarse el grado de supresión hematopoyética. (Asimismo, debería hacerse un análisis periódico de orina para constatar la presencia de eritrocitos que pueden preceder a la cistitis hemorrágica).
Interacciones con otras Drogas
El profesional médico debería estar alerta a las posibles acciones combinadas entre ifosfamida y otras drogas, deseables o no deseables, incluyendo ifosfamida, incluso si, con anterioridad, ifosfamida ya hubiera sido utilizada con éxito concurrentemente con otras drogas, incluyendo otras drogas de naturaleza citotóxica.
Curación de Heridas
Ifosfamida puede interferir con el proceso normal de curación de las diferentes heridas.
Embarazo
Contraindicado su empleo durante el embarazo.
Madres en Etapa de Lactancia
Ifoisfamida es excretada en la leche materna. Debido al potencial ofrecido por las diferentes reacciones adversas y a la tumorigenecidad evidenciada por ifosfamida en los estudios efectuados sobre animales, el profesional médico debería tomar la decisión de discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para esa madre en particular.
Carcinogénesis, Mutagénesis, problemas de Fertilidad
Según distintos estudios, ifosfamida es carcinogénica en ratas, cuando se analizaron ratas hembras que demostraron una significativa incidencia de leiomiosarcomas y fibroadenomas mamarios.
El potencial mutagénico de ifosfamida ha quedado documentado en sistemas bacteriales *in vitro* y en células mamarias *in vivo*. *In vivo*, ifosfamida ha logrado inducir efectos mutagénicos en ratones y en los genoblastos *Drosophila melanogaster*. Asimismo, ifosfamida ha inducido un significativo incremento en las mutaciones letales dominantes en ratones machos, así como mutaciones letales recesivas en materia sexual en *Drosophila*.
En el caso de los ratas embarazadas, las resorciones aumentaron y se comprobaron anormalidades al día 19º de tratamiento, tras haberse administrado una dosis de 30 mg/m^2 de ifosfamida al día 11º de la etapa de gestación. Se observaron efectos embrioletales en ratas luego de haberse admnistrado dosis de 54 mg/m^2 de ifosfamida desde el 6º al 15º día de gestación, los efectos embriotóxicos fueron aparentes, luego de que las madres recibieran dosis de 18 mg/m^2 de ifosfamida durante el mismo período de dosificación. Ifosfamida resultó ser embriotóxica en aquellos conejos que recibieron dosis de 83 mg/m^2 diarios de ifosfamida desde el 6º al 18º día luego de producirse el apareamiento de los animales estudiados. De la misma manera, el número de anomalías se vío significativamente aumentado sobre el grupo de control.
Uso Pedriátrico
No se ha establecido el grado de seguridad y efectividad de este producto en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS
La toxicidad limitante de las dosis fueron mielosupresión y urotoxicidad. El fraccionamiento de la dosis, una completa hidratación y el uso de un protector, tal como mesna, pueden ser útiles para reducir significativamente la incidencia de hematuria, en especial hematuria grave, asociada con cistitis hemorrágica. Al suministrase una dosis diaria de 1.2 g/m^2, durante 5 días consecutivos, cuando se evidencia leucopenia, ésta suele ser de leve a moderada. Otros efectos colaterales significativos incluyen alopecia, náuseas, vómitos y toxicidades del sistema nervioso central.

Reacciones Adversas	Incidencia % (*)
Alopecia	83
Vómitos – Náuseas	58
Hematuria	46
Hematuria Grave	12
Toxicidad del Sistema Nervioso Central	12
Infección	8
Problemas Renales	6
Disfunciones Hepáticas	3
Flebitis	2
Fiebre	1
Reacción Alérgica	< 1
Anorexia	< 1
Cardiotoxicidad	< 1
Coagulación	< 1
Constipación	< 1
Dermatitis	< 1
Diarrea	< 1
Fatiga	< 1
Hipertensión	< 1
Malestar	< 1
Polineuropatía	< 1
Síntomas de Dificultad Pulmonar	< 1
Salivación	< 1
Estomatitis	< 1

(*) Basada en 2.070 pacientes a partir de la literatura publicada en 30 estudios durante los cuales se administró un único agente.

Toxicidad Hematológica
La mielosupresión resultó ser dosis relacionada y limitante. Consistía fundamentalmente en casos de leucopenia y, en menor medida, trombocitopenia. Se espera un recuento de leucopenia < 3.000/µl, en el 50% de los pacientes tratados con ifosfamida como único agente, a través de la administración de dosis de 1.2 g/m^2, diarios, durante 5 días consecutivos. En este nivel de dosificación, se produjeron casos de trombocitopenia (plaquetas: < 100.000/µl) en alrededor del 20% de los pacientes tratados. Al suministrarse dosis más elevadas, leucopenia resultó ser casi universal.
En dosis de 10 a 20 g/m^2/ciclo, la mitad de los pacientes tratados presentaron un recuento de leucocitos ubicados por debajo de los 50.000/µl. La mielosupresión, por lo general, fue reversible y el tratamiento puede ser administrado cada 3 a 4 semanas. Al administrarse ifosfamida en combinación con otros agentes mielosupresores, puede ser necesario ajustar la dosis. Aquellos pacientes que experimentan severa mielosupresión presentan mayores riesgos de contraer infecciones.

Sistema Digestivo
Se registraron episodios de náuseas y vómitos en 58% de los pacientes que recibieron ifosfamida. Estas reacciones fueron a menudo controladas mediante una terapia antiemética estándar. Otros efectos colaterales gastrointestinales incluyen anorexia, diarrea y, en algunos casos, constipación.

Sistema Urinario.
La urotoxicidad consistía en cistitis hemorrágica, disuria, frecuencia urinaria, y otros síntomas indicadores de irritación de la vejiga. Se observó hematuria en 6% al 92% de aquellos pacientes tratados con ifosfamida. El grado de incidencia y severidad de hematuria puede verse significativamente reducido a través de una completa hidratación, un fraccionado cronograma de dosificación y el uso de un protector tal como mesna. Si se administran dosis diarias de 1.2 g/m^2, durante 5 días consecutivos, sin el uso de un protector adecuado, resulta probable que se produzca hematuria en la mitad de los pacientes tratados, mientras que el 8% de los pacientes evidenció hematuria grave.
Se observó toxicidad renal en 6% de los pacientes tratados con ifosfamida, como agente único. Por lo general, resultaron ser transitorios los signos clínicos tales como elevación en nivel de uremia o el de creatinina sérica, o una disminución en el clearance de la creatinina. Por lo general, estas reacciones adversas guardan una mayor relación con daños tubulares. Se reportó, así, un episodio de acidosis renal tubular que luego progresó hasta convertirse en un problema renal crónico. En muy pocos casos, no obstante, también se observaron proteinuria y acidosis. En 31% de los pacientes se reportó acidosis metabólica cuando se procedió a administrar dosis de ifosfamida de 2.0 a 2.5 g/m^2/día, durante 4 días. Se reportó acidosis renal tubular, "Síndrome de Fanconi". En tal sentido, se recomienda un continuo monitoreo clínico de los resultados químicos de los análisis de suero y orina, incluyendo un análisis de la cantidad de fósforo, potasio, fosfatasa alcalina, así como otros estudios de laboratorios apropiados. Según lo indicado por el profesional médico interviniente, debería administrarse una terapia de reemplazo adecuada.

Sistema Nervioso Central
En 12% de los pacientes tratados con ifosfamida, se observaron diferentes efectos colaterales vinculados con el funcionamiento del Sistema Nervioso Central. Los más comunes fueron: somnolencia, confusión, psicosis depresiva y alucinaciones. Con menor frecuencia, se registraron otros síntomas tales como: mareo, desorientación y disfunción del nervio craneal. En ocasiones, se reportaron ataques repentinos y estado de coma. La incidencia de que se observe una mayor toxicidad del Sistema Nervioso Central puede ser mayor en otros pacientes con función renal alterada.

Otras Reacciones Adversas
Se produjo alopecia en alrededor del 83% de los pacientes tratados con ifosfamida como único agente. En combinación con otros agentes, esta incidencia puede llegar a ser tan elevada como el 100%, dependiendo de los otros agentes que fueron incluídos en el régimen quimioterapéutico. Se notaron aumentos en las enzimas hepáticas y/o en la bilirrubina en el 3% de los pacientes estudiados. Con menor frecuencia, se registraron otras reacciones adversas tales como: flebitis, síntomas de problemas pulmonares, fiebre de origen desconocido, reacciones alérgicas, estomatitis, cardiotoxicidad y polineuropatía.

SOBREDOSIS
No existe ningún antídoto específico para el tratamiento contra los casos de sobredosis en el consumo de ifosfamida. El control de la sobredosis incluye medidas de apoyo para controlar el estado general del paciente durante la etapa de cualquier toxicidad que pudiese producirse.

Nota sobre manipuleo de este medicamento
Debería tenerse en cuenta los procedimientos destinados a la manipulación y eliminación de las drogas anticancerígenas. Pueden producirse reacciones cutáneas asociadas con la administración de Ifosfamida.
Se recomienda usar guantes protectores. Si accidentalmente la solución de Ifosfamida entrase en contacto con la piel o mucosa, de inmediato proceda a lavar la piel con cuantiosa cantidad de agua y jabón o enjuague la mucosa con abundante cantidad de agua.

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

PRESENTACION
IFOSFAMIDA KEMEX : Envase conteniendo un vial

CONSERVACION
Conservar a temperatura ambiente (Inferior a 30°C).

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO Nº 49.579

Elaborado por:
LABORATORIO KEMEX S.A.
Nazarre 3446/54 - (C1417DXH) - C.A.B.A. - Argentina
Dirección Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.

kemex laboratorio

05006.00