



Ifosfamida Servycal Ifosfamida 1, 2 y 3 g

INYECTABLE LIOFILIZADO

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco-ampolla de Ifosfamida Servycal 1g contiene:

Ifosfamida.....1,000 g
Manitol.....0,500 g

Cada frasco-ampolla de Ifosfamida Servycal 2g contiene:

Ifosfamida.....2,000 g
Manitol.....1,000 g

Cada frasco-ampolla de Ifosfamida Servycal 3g contiene:

Ifosfamida.....3,000 g
Manitol.....1,500 g

"Este medicamento debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado y experimentado en el uso de agentes terapéuticos para el CÁNCER".

ACCIÓN TERAPÉUTICA: agente antineoplásico.
Código ATC: L01AA06.

INDICACIONES Y USOS: la ifosfamida, está indicada en combinación con otros agentes antineoplásicos, para la quimioterapia en tercera línea del cáncer testicular a células germinales. Usualmente debe ser usado en combinación con un agente profiláctico tal como el mesna para evitar la cistitis hemorrágica provocada por ésta.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La ifosfamida ha demostrado requerir una activación metabólica por las enzimas microsomas del hígado para producir metabolitos biológicamente activos. La activación ocurre por hidroxilación en el anillo del átomo del carbono 4 para formar un producto intermedio inestable la 4-hidroxiifosfamida. Este metabolito se degrada rápidamente a un metabolito urinario estable la 4-ketoifosfamida. La apertura del anillo da como resultado la formación de un metabolito urinario estable, la 4-carboxi-ifosfamida. No se ha observado que estos metabolitos sean citotóxicos. Se observa también que la N,N-bis(2-cloroetil)-diamida del ácido fósfórico (ifosforamida) y la acroleína han sido encontrados. La oxidación enzimática de las cadenas laterales del cloroetil y la subsiguiente dealquilación produce los principales metabolitos urinarios, dicloroetil-ifosfamida y dicloroetil-ciclofosfamida. Los metabolitos alquilados de la ifosfamida han demostrado interactuar con el ADN. La incubación in vitro con ifosfamida ha producido fosfotriésteres.

Farmacocinética: la ifosfamida exhibe propiedades farmacocinéticas dependientes de la dosis en humanos. A dosis simples de 3,8-5,0 g/m², las concentraciones en plasma decaen bifásicamente y la vida media de eliminación terminal es de alrededor de 15 horas. A dosis de 1,6-2,4 g/m² por día, la disminución en plasma es monoexponencial y la vida media de eliminación terminal es de alrededor de 7 horas. La ifosfamida es extensamente metabolizada en humanos y los pasos metabólicos parecen saturarse a altas dosis. Después de la administración de una dosis de 5 g/m² de ifosfamida marcada con C 14, del 70 al 86 % de la radioactividad dosificada fue recuperada en la orina cerca del 61% de la dosis excretada como compuesto original. Cuando se administró una dosis de 1,6-2,4 g/m² sólo del 12 al 18 % de la dosis fue excretada en la orina como droga inalterada dentro de las 72 horas. Se han identificado diferentes derivados dicloroetilados de la ifosfamida, la 4-carboxi-ifosfamida, el ácido tiolactónico y cisteína conjugada del ácido cloroacético, han sido identificados como los principales metabolitos urinarios de la ifosfamida en humanos y sólo pequeñas cantidades de la 4-hidroxi-ifosfamida y acroleína se encuentran presentes. Pequeñas cantidades (nmol/ml) de mostaza de ifosfamida y la 4-hidroxi-ifosfamida son detectables en el plasma humano. El metabolismo de la ifosfamida es requerido para la generación de las especies biológicamente activas, mientras que el metabolismo extenso, es también variable entre los pacientes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

La ifosfamida debe ser administrada por vía intravenosa a una dosis de 1,2 g/m² por día durante 5 días consecutivos. El tratamiento debe ser repetido cada 3 semanas o después de la recuperación de la toxicidad hematológica (plaquetas < 100.000/mm³ y el recuento de glóbulos blanco < 4.000/mm³). Para prevenir la toxicidad vesical, la ifosfamida debe ser administrada con una hidratación adecuada consistente, en por lo menos 2 litros de líquidos administrados por vía oral o intravenosa en un lapso de 24 horas. Un uroprotector (mesna), debe ser usado para prevenir la cistitis hemorrágica provocada por esta droga. La ifosfamida debe ser administrada mediante una infusión intravenosa lenta durante un mínimo de 30 minutos. Si bien la ifosfamida ha sido administrada en un pequeño número de pacientes con función hepática y/o renal comprometida, no se han llevado a cabo estudios para establecer esquemas óptimos de dosificación de ifosfamida en tales pacientes.

PREPARACIÓN PARA SU ADMINISTRACIÓN

INTRAVENOSA/ESTABILIDAD:

La ifosfamida debe ser reconstituida para su uso parenteral mediante la adición de agua estéril para inyección calidad USP; agua bacteriostática para inyección calidad USP; al frasco ampolla y agitar para obtener una adecuada disolución del producto. Utilizar la cantidad de diluyente indicada en la siguiente tabla para reconstituir el producto:

Concentración	Cantidad de diluyente	Concentración final
1 gramo	20 ml	50 mg/ml
2 gramos	40 ml	50 mg/ml
3 gramos	60 ml	50 mg/ml

Las soluciones de ifosfamida pueden ser diluidas adicionalmente para alcanzar concentraciones de 0,6 a 20 mg/ml con los siguientes diluyentes:

Solución de dextrosa 5 % USP.
Solución de cloruro de sodio 0,9 % USP.
Solución Ringer Lactato USP.
Agua estéril para inyección USP.

Se obtuvieron resultados de estabilidad esencialmente idénticos para soluciones con agua estéril para inyección como para otras soluciones tales como (solución de dextrosa 5 %, solución de cloruro de sodio 0,9 %, y la solución de Ringer lactato), es también aceptable el uso de envases

contenedores de vidrio para uso parenteral, bolsas Viaflex o bolsas PABTM que contengan concentraciones intermedias o mezclas (ejemplo: solución de dextrosa 2,5 %, solución de cloruro de sodio 0,45 % o solución de dextrosa 5 % en solución de cloruro de sodio 0,9 %). Las soluciones de ifosfamida reconstituidas y adicionalmente diluidas deben ser administradas inmediatamente después de su reconstitución y las soluciones no utilizadas deben refrigerarse y sólo pueden usarse dentro de las 24 horas. Los productos de uso parenteral antes de su administración deben ser inspeccionados visualmente para determinar la ausencia de partículas en suspensión o una eventual decoloración de la misma, en este caso debe desecharse.

Recomendaciones especiales:

No administrar directamente por vía intravenosa.
No adicionar con ningún otro medicamento.
 Toda solución reconstituida que presente signos de precipitación debe ser descartada.

Forma de empleo e instrucciones relativas a su manipulación: los procedimientos adecuados de manipulación y descarte del material deben ser respetados para la ifosfamida así como para todos los objetos que entren en contacto con la misma. Estos procedimientos deben adecuarse a las recomendaciones en vigencia para el tratamiento de residuos citotóxicos.

CONTRAINDICACIONES: el uso continuo de la ifosfamida está contraindicado en pacientes con función de la médula ósea severamente deprimida. La ifosfamida está contraindicada también en pacientes que han demostrado una hipersensibilidad previa a la misma.

PRECAUCIONES:

Generales: la ifosfamida debe ser administrada cuidadosamente en pacientes con deterioro en la función renal, así como en aquellos en los cuales la reserva de la médula ósea esté comprometida, según se evidencie por: leucopenia, granulocitopenia, metástasis extensa de la médula ósea, terapia radiante previa o quimioterapia con otros agentes citotóxicos.

Pruebas de laboratorio: durante el tratamiento, el perfil hematológico del paciente (particularmente neutrófilos y plaquetas) debe ser monitoreado regularmente para determinar el grado de supresión hematopoyética. La orina debe también ser examinada regularmente para determinar la presencia de hemurias para detectar una posible cistitis hemorrágica.

Interacciones medicamentosas: el médico debe estar atento por posibles reacciones deseables o indeseables a la droga, las cuales pueden involucrar a la ifosfamida cuando ésta haya sido usada de manera exitosa concomitantemente con otras drogas, incluyendo drogas citotóxicas.

Cicatrización de heridas: la ifosfamida puede interferir con la normal cicatrización de heridas.

Embarazo: "Categoría D".

Madres amamantando: la ifosfamida es excretada por la leche materna. Debido al potencial de la misma puede provocar eventos adversos serios y carcinogenicidad demostrada, en estudios realizados en animales. Debe decidirse entre discontinuar la droga o suspender la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de esta medicación para la madre.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: la ifosfamida ha demostrado ser carcinogénica en ratas, las ratas hembras han demostrado una incidencia significativa de leiomiomas y fibrosarcomas mamarios. El potencial mutagénico de la ifosfamida ha sido documentado en sistemas bacterianos in vitro y en células de mamíferos in vivo. La ifosfamida ha inducido efectos mutagénicos en ratones y en células germinales de la Drosophila melanogaster, y ha inducido un aumento significativo de mutaciones letales dominantes en ratones machos así como algunas mutaciones excesivas letales vinculadas al sexo en la Drosophila. En ratones preñados, se presentaron aumentos de reabsorciones y anomalías en el día 19 después que una dosis de ifosfamida de 30 mg/m² fue administrada en el día 11 de gestación. Efectos embriofetales se observaron en ratas después de la administración de una dosis de 54 mg/m² de ifosfamida desde el día 6 al día 15 del período de gestación. La ifosfamida es embriofética en conejos que recibieron una dosis de 88 mg/m² por día desde el día 6 al día 18 después del apareamiento. El número de anomalías estuvo también significativamente aumentado en el grupo control.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos.

Precauciones para su empleo: la ifosfamida no debe ser manipulada por embarazadas. Para prevenir náuseas y vómitos se puede prescribir un tratamiento antiemético asociado. En caso de duda consulte a su médico.

ADVERTENCIAS:

Sistema urinario: efectos colaterales urotóxicos, especialmente cistitis hemorrágica, han estado frecuentemente asociados al uso de ifosfamida. Se recomienda la realización de un análisis previamente a la administración de cada dosis de ifosfamida. Si se halla presente hematuria microscópica (mayor a 10 eritrocitos por campo de alto poder), la administración subsiguiente debe ser discontinuada hasta su completa resolución. La administración adicional de ifosfamida debe ser administrada con una vigorosa hidratación oral o parenteral.

Sistema hematopoyético: cuando la ifosfamida es administrada en combinación con otros agentes quimioterápicos, una mielosupresión severa es frecuentemente observada. Se recomienda un monitoreo hematológico frecuente. Deben efectuarse recuentos leucocitarios cuando el número total de los mismos se encuentran por debajo de 2.000/mm³ y los recuentos plaquetarios arrojan valores por debajo de 50.000/mm³.

Sistema nervioso central: se han reportado después de la terapia con la ifosfamida manifestaciones neurológicas que consisten en somnolencia, confusión, alucinaciones y en algunos casos, coma. Cuando ocurren estos síntomas debe discontinuarse la terapia con ifosfamida. Estos síntomas han sido usualmente reversibles y las medidas de apoyo deben ser mantenidas hasta su completa resolución.

Embarazo: estudios realizados en animales sugieren que esta droga es capaz de causar mutaciones genéticas y daño cromosómico in vitro. Efectos embriofetales y teratogénicos se han observado en ratones, ratas y conejos en dosis de 0,05 a 0,075 veces la dosis humana. La ifosfamida puede causar daño fetal cuando es administrada a una mujer embarazada. Si la ifosfamida es administrada durante el embarazo, o si la paciente quedase embarazada mientras este recibiendo esta droga, ésta debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Deben tenerse en cuenta los procedimientos apropiados para una adecuada manipulación y administración de drogas anticancerígenas. Pueden ocurrir reacciones dermatológicas asociadas a una exposición accidental a la ifosfamida. Se recomienda el uso de guantes. Si la solución de ifosfamida entra en contacto con la piel o mucosas, lavar minuciosamente la piel con agua y jabón o enjuagar las mucosas afectadas con abundante cantidad de agua. Se han publicado diversas directivas acerca de esto. No hay acuerdo general sobre si todos los procedimientos recomendados en las guías son necesarios o apropiados.

EFFECTOS ADVERSOS:

En pacientes que estén recibiendo ifosfamida como agente único, las toxicidades limitantes de la dosis pueden ser la mielosupresión y la urotoxicidad. La administración de dosis fraccionadas, la hidratación vigorosa y la administración de un uroprotector como el mesna pueden reducir significativamente la incidencia de hematuria, especialmente cuando ésta está asociada a una cistitis hemorrágica. Cuando se administra una dosis de 1,2 g/m² por día durante 5 días consecutivos, la leucopenia, cuando ocurre, es leve a moderada. Otros efectos colaterales significativos incluyen: alopecia, náuseas, vómitos y toxicidad del sistema nervioso central.

REACCIONADVERSA	INCIDENCIA(%)
Alopecia	83
Náuseas -Vómitos	58
Microhematuria	46
Hematuria intensa	12
Toxicidad S.N.C.	12
Infección	8
Deterioro renal	6
Disfunción hepática	3
Flebitis	2
Fiebre	1
Reacción alérgica	<1
Anorexia	<1
Cardiotoxicidad	<1
Coagulopatía	<1
Constipación	<1
Dermatitis	<1
Diarrea	<1
Fatiga	<1
Hipertensión	<1
Malestar	<1
Polineuropatía	<1
Síntomas pulmonares	<1
Salvación	<1
Estomatitis	<1

Toxicidad hematológica: la mielosupresión estuvo relacionada con la dosis y fue dosis limitante. Consistió principalmente en leucopenia y menos frecuentemente trombocitopenia. Un recuento de leucocitos <3,000/mm³ es esperado en el 50 % de los pacientes tratados con ifosfamida como agente único a una dosis de 1,2 g/m² por día durante 5 días consecutivos. A este nivel de dosis, la trombocitopenia (plaquetas<100.000/mm³) ocurrió en alrededor del 20 % de los pacientes. Con dosis más altas, la leucopenia fue casi universal y con dosificaciones totales de 10-12 g/m² por ciclo, la mitad de los pacientes tuvo un recuento leucocitario por debajo de 1.000/mm³ y el 8 % de los pacientes tuvo un recuento de plaquetas menor a 50.000/mm³. La mielosupresión fue usualmente reversible y el tratamiento puede ser administrado cada 3 a 4 semanas. Cuando la ifosfamida es administrada en combinación con otros agentes mielosupresores, pueden ser necesarios ajustes en la dosificación. Los pacientes que experimentan mielosupresión severa tienen potencialmente riesgo aumentado de infección.

Sistema digestivo: las náuseas y vómitos ocurrieron en el 58 % de los pacientes que recibieron ifosfamida, ambos fueron controlados usualmente con terapia antiemética estándar. Otros efectos colaterales gastrointestinales incluyen anorexia, diarrea y en algunos casos constipación.

Sistema urinario: la urotoxicidad consistió en una cistitis hemorrágica, disuria, alteraciones en la frecuencia urinaria y otros síntomas de irritación vesical. La hematuria ocurrió entre el 6 % y 92 % de los pacientes tratados con ifosfamida. La incidencia y severidad de la hematuria puede reducirse significativamente mediante una vigorosa hidratación, un esquema de dosis fraccionada y la administración de un uroprotector tal como el mesna. A una dosis diaria de 1,2 g/m² durante 5 días consecutivos sin la administración de un uroprotector se espera una hematuria microscópica en alrededor de la mitad de los pacientes y hematuria intensa en aproximadamente el 8 % de los pacientes.

La toxicidad renal ocurrió en el 6 % de los pacientes tratados con ifosfamida como agente único. Una elevación en los valores del BUN o de la creatinina sérica o una disminución en el clearance de creatinina, fueron usualmente transitorios. Estos estuvieron probablemente relacionados con un daño tubular renal. Se reportó un caso de acidosis tubular que progresó a una insuficiencia renal crónica. Episodios de proteinuria y acidosis ocurrieron también en casos aislados. La acidosis metabólica fue reportada también en el 31 % de los pacientes en un estudio clínico cuando la ifosfamida fue administrada en dosis de 2,0 a 2,5 g/m² por día durante 4 días. Se han reportado episodios de acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi. Se recomienda un monitoreo de laboratorio frecuente de la química urinaria incluyendo determinaciones de fósforo, potasio, fosfatasa alcalina y otros estudios de laboratorio apropiados. Debe administrarse una terapia de reemplazo apropiada según lo indicado.

Sistema nervioso central: se observaron efectos colaterales sobre el SNC en el 12 % de los pacientes tratados con ifosfamida. Aquellos más comúnmente observados fueron: somnolencia, depresión, psicosis depresiva y alucinaciones. Otros síntomas menos frecuentes incluyeron: vértigo, desorientación y disfunción de los pares craneales. Ataques convulsivos, coma y muerte fueron ocasionalmente reportados. La incidencia de toxicidad sobre el sistema nervioso central puede ser más alta en pacientes con alteraciones en la función renal.

Otros: la alopecia ocurrió aproximadamente en el 83 % de los pacientes tratados con ifosfamida como agente único. Cuando se usa en combinación con otros agentes citostáticos, esta incidencia puede elevarse hasta el 100 %. Aumentos en los valores de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina fueron observados en el 3 % de los pacientes. Otros efectos colaterales menos frecuentes incluyeron flebitis, síntomas pulmonares, fiebre de origen desconocido, reacciones alérgicas, estomatitis, cardiotoxicidad y polineuropatía.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se conoce antídoto específico para la ifosfamida. El manejo de la sobredosificación debe incluir medidas generales de tratamiento para mantener al paciente en buen estado clínico mientras dure la toxicidad por sobredosis.

<p>Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:</p> <p>Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (11) 4962-6666 / 2247. Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel.: (11) 4941-6191 / 6012. Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (11) 4801-5555. Hospital A. Posadas: Tel.: (11) 4654-6648 / 4658-7777.</p>
--

Este medicamento debe ser utilizado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

"No deje medicamentos al alcance de los niños, ante cualquier problema consulte al médico".

PRESENTACIÓN:

Ifosfamida Servycal 1g: envase conteniendo 1 frasco-ampolla.
Ifosfamida Servycal 2g: envase conteniendo 1 frasco-ampolla.
Ifosfamida Servycal 3g: envase conteniendo 1 frasco-ampolla.

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 25 °C protegido de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).
Certificado N°49.841.

SERVYCAL S.A.

José Ingenieros 2489 - (B1636EPS) - Olivos
Prov. de Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Pamela C. Marcuzzi
Farmacéutica - Bioquímica
Tel./Fax: (54-11) 4794-9382
www.servycal.com

Elaborado en: Palpa 2870 - (C1426DPB)
C.A.B.A. - Argentina.




Fecha última revisión: 09/2001

1

2

3

4

PRODUCTO: Ifosfamida Servycal - Prospecto		VERSION - 02.2	
COLORES	ALTERACIONES	Código Actual: 523-02	 
	Emisión inicial: Actualización de textos y nuevo DT.	Aprobado por:	Fecha
	Código anterior: 523	Desarrollo de Packaging	
	Medida: 220 x 300 mm	Director Técnico	
	Trazado	Garantía de Calidad	
Fuentes: Frutiger Black Italic – Swis 21 CN BT (resto del texto)			
Material: Papel Chambriil 56 g/m ² ± 5%.			