



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-30546346-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-30546346-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada IFOSFAMIDA MICROSULES / IFOSFAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, IFOSFAMIDA 1 g – 2 g; aprobado por Certificado N° 45.396.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada IFOSFAMIDA MICROSULES / IFOSFAMIDA, Forma farmacéutica y

concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, IFOSFAMIDA 1 g – 2 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-73007614-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 1 g: IF-2022-73007425-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 2 g: IF-2022-73007218-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 1 g: IF-2022-73006951-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 2 g: IF-2022-73006397-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.396, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-30546346-APN-DGA#ANMAT

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.07.29 14:27:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.29 14:28:04 -03:00



MICROSULES ARGENTINA

PROYECTO DE PROSPECTO PARA PROFESIONAL SANITARIO

Industria Argentina

IFOSFAMIDA MICROSULES

IFOSFAMIDA 1 g - 2 g

Inyectable liofilizado

Venta Bajo Receta Archivada

Vía de administración: IV

Advertencia

La mielosupresión puede ser grave y provocar infecciones mortales. Controlar los recuentos sanguíneos antes y a intervalos después de cada ciclo de tratamiento. Las toxicidades del SNC pueden ser graves y provocar encefalopatía y muerte. Vigilar la toxicidad del SNC y suspender el tratamiento ante la encefalopatía. La nefrotoxicidad puede ser grave y provocar insuficiencia renal. La cistitis hemorrágica puede ser grave y puede reducirse mediante el uso profiláctico de mesna.

Composición

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida 1 g

Excipiente: Manitol 700 mg

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida 2 g

Excipiente: Manitol 1,40 g

Acción Terapéutica

Antineoplásico - Citostático. Código ATC: L01AA06.

Indicaciones

La ifosfamida, utilizada en combinación con otros agentes neoplásicos, esta indicada para quimioterapia de tercera línea en cáncer testicular de células germinales. Debería ser utilizada en combinación con un agente profiláctico para la cistitis hemorrágica, como el Mesna.

Acción Farmacológica

Ifosfamida es un agente alquilante de la mostaza nitrogenada.

Después de su activación metabólica ifosfamida se une a estructuras intracelulares incluyendo los ácidos nucleicos.

La acción citotóxica de Ifosfamida se debe principalmente al entrecruzamiento de las cadenas de ADN y ARN, así como a la inhibición de la síntesis proteica.

Para poder actuar como fármaco alquilante requiere biotransformación por el sistema enzimático del citocromo P-450 hepático.

Farmacocinética

La ifosfamida exhibe una farmacocinética dependiente de la dosis en humanos. En dosis únicas de 3,8 a 5,0 g/m², las concentraciones plasmáticas decaen bifásicamente y la semivida de eliminación terminal media es de unas 15 horas. A dosis de 1,6 a 2,4 g/m²/día, la descomposición plasmática es monoexponencial y la vida media de eliminación terminal es de unas 7 horas.

La ifosfamida exhibe una farmacocinética dependiente del tiempo en humanos. Tras la administración intravenosa de 1,5 g/m² durante 0,5 horas una vez al día durante 5 días a 15 pacientes con enfermedad neoplásica, se produjo una disminución de la semivida de eliminación media de 7,2 horas el día 1 a 4,6 horas el día 5 con un aumento concomitante de la el aclaramiento medio de 66 ml/min el día 1 a 115 ml/min el día 5. No hubo cambios significativos en el volumen de distribución el día 5 en comparación con el día 1.

Distribución

El volumen de distribución de ifosfamida (Vd) se aproxima al volumen de agua corporal total, lo que sugiere que la distribución tiene lugar con una unión tisular mínima. Después de la administración intravenosa de 1,5 g/m² durante 0,5 horas una vez al día durante 5 días a 15 pacientes con enfermedad neoplásica, la mediana de Vd de ifosfamida fue de 0,64 l/kg el día 1 y de 0,72 l/kg el día

5. La ifosfamida muestra poca unión a la proteína plasmática. La ifosfamida y sus metabolitos activos se unen ampliamente a los glóbulos rojos. La ifosfamida no es un sustrato de la glicoproteína P.

Metabolismo

La ifosfamida se metaboliza extensamente en humanos a través de dos vías metabólicas: oxidación en anillo ("activación") para formar el metabolito activo, 4-hidroxi-ifosfamida y oxidación de la cadena lateral para formar los metabolitos inactivos, 3-decloroetilifosfamida o 2-decloroetilifosfamida con liberación del metabolito tóxico, cloroacetaldehído. Pequeñas cantidades (nmol/ml) de mostaza de ifosfamida y 4-hidroxiifosfamida son detectables en plasma humano. El metabolismo de la ifosfamida es necesario para la generación de especies biológicamente activas y, si bien el metabolismo es extenso, también es bastante variable entre los pacientes.

Excreción

Después de la administración de dosis de 5 g/m² de ifosfamida marcada con ¹⁴C, del 70 % al 86 % de la radioactividad dosificada se recuperó en la orina como metabolitos, y alrededor del 61 % de la dosis se excretó como compuesto original. A dosis de 1,6 a 2,4 g/m², solo del 12 % al 18 % de la dosis se excretó en la orina como fármaco inalterado en 72 horas. Dos derivados decloroetilados diferentes de ifosfamida, 4-carboxiifosfamida, ácido tiodiacético y cisteína conjugados de ácido cloroacético han sido identificados como los principales metabolitos urinarios de la ifosfamida en humanos y solo están presentes pequeñas cantidades de 4-hidroxiifosfamida y acroleína.

Posología y Modo de Administración

IFOSFAMIDA debe ser administrada por vía intravenosa a una dosis de 1,2 g/m² por día durante 5 días consecutivos. Se debe repetir el tratamiento cada 3 semanas o luego de la recuperación de toxicidad hematológica, (plaquetas \geq 100.000/mcl, WBC \geq 4.000 mcl).

Para prevenir la toxicidad vesical, IFOSFAMIDA debe ser administrado junto con una hidratación extensiva que consiste en 2 litros como mínimo de líquido oral ó intravenoso por día. Asimismo, se puede utilizar un protector, como

MESNA, para prevenir la cistitis hemorrágica. IFOSFAMIDA debe ser administrado mediante perfusión intravenosa lenta y con una duración de 30 minutos. A pesar de que IFOSFAMIDA ha sido administrado a una pequeña cantidad de pacientes con función hepática y/o renal comprometida, no se han llevado a cabo estudios que establezcan esquemas de dosificación óptimos de IFOSFAMIDA en tales pacientes.

Instrucciones de la preparación para la administración intravenosa:

Disolver el contenido del frasco ampolla con agua estéril para inyectable, 20 ml para Ifosfamida 1 g ó 40 ml para Ifosfamida 2 g. En ambos casos la solución resultante contiene 50 mg/ml.

Esta solución de ifosfamida puede ser diluida en mayor medida para alcanzar concentraciones de 0,6 a 20 mg/ml en las siguientes soluciones:

Solución dextrosa al 5%

Solución cloruro de sodio al 0,9 %.

Solución Ringer-lactato.

Agua estéril para inyectable.

La disolución se logra agitando el frasco ampolla durante unos 30 segundos a 1 minuto. Si la solubilización no fuese completa, dejar en reposo unos minutos y repetir la operación.

Las soluciones reconstituidas y diluidas luego deben ser utilizadas inmediatamente o deben ser colocadas en heladera, y utilizadas dentro de las 24 horas.

Los productos con drogas parenterales deben ser inspeccionados en forma visual para determinar cualquier partícula o decoloración antes de su administración.

La manipulación debe realizarse con guantes para evitar reacciones dérmicas alérgicas de contacto.

Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad a la ifosfamida o a cualquier componente in- formado en su composición.
- Pacientes con severa depresión de la médula ósea.

- Embarazo y lactancia

Advertencias y precauciones de empleo

Sistema nervioso central

La toxicidad en el sistema nervioso central (SNC) inducida por ifosfamida puede aparecer entre unas horas y unos días después de la administración y, en la mayoría de los casos, se resuelve en el plazo de 48 a 72 horas después de la interrupción de la administración de ifosfamida. Si se desarrolla toxicidad en el SNC, se debe interrumpir la administración de ifosfamida.

– Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar síntomas de encefalopatía, en particular si presentan un mayor riesgo de encefalopatía. Los síntomas pueden incluir confusión, somnolencia, coma, alucinaciones, visión borrosa, comportamiento psicótico, síntomas extrapiramidales, incontinencia urinaria y convulsiones.

– La toxicidad en el SNC parece depender de la dosis. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de encefalopatía inducida por ifosfamida incluyen hipopalbuminemia, función renal alterada, estado funcional deficiente, enfermedad pélvica y tratamientos nefrotóxicos previos o concomitantes, incluyendo cisplatino.

– Debido a la posibilidad de efectos aditivos, los medicamentos que actúan sobre el SNC (como antieméticos, sedantes, narcóticos o antihistamínicos) deben utilizarse con especial precaución o, si es necesario, interrumpirse en caso de encefalopatía inducida por ifosfamida.

Sistema Urinario

La ifosfamida es tanto nefrotóxica como urotóxica. La función renal glomerular y tubular debe evaluarse antes de comenzar la terapia, así como durante y después del tratamiento. Monitoree el sedimento urinario regularmente para detectar la presencia de eritrocitos y otros signos de uro/nefrotoxicidad.

Supervisar regularmente la química del suero y la orina, incluidos el fósforo y el potasio. Administrar la terapia de reemplazo apropiada según lo indicado. Se han notificado casos de necrosis parenquimatosa y tubular renal en pacientes

tratados con ifosfamida. Se ha informado necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica secundaria a la terapia con ifosfamida, y se ha documentado un desenlace fatal por nefrotoxicidad.

Los trastornos de la función renal (glomerular y tubular) después de la administración de ifosfamida son muy comunes. Las manifestaciones incluyen una disminución de la tasa de filtración glomerular, aumento de la creatinina sérica, proteinuria, enzimuria, cilindruria, aminoaciduria, fosfaturia y glucosuria, así como acidosis tubular. También se han informado síndrome de Fanconi, raquitismo renal y retraso del crecimiento en niños, así como osteomalacia en adultos. Se ha informado el desarrollo de un síndrome similar al SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) con ifosfamida. El daño tubular puede hacerse evidente durante la terapia, meses o incluso años después de la interrupción del tratamiento. La disfunción glomerular o tubular puede resolverse con el tiempo, permanecer estable o progresar durante un período de meses o años, incluso después de completar el tratamiento con ifosfamida.

El riesgo y los beneficios esperados de la terapia con ifosfamida deben sopesarse cuidadosamente al considerar el uso de ifosfamida en pacientes con insuficiencia renal preexistente o reserva reducida de nefronas.

Mielosupresión, inmunosupresión e infecciones

El tratamiento con ifosfamida puede causar mielosupresión y una supresión significativa de las respuestas inmunitarias, lo que puede provocar infecciones graves. Se han informado resultados fatales de mielosupresión asociada con ifosfamida. La mielosupresión inducida por ifosfamida puede causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (asociada con un mayor riesgo de eventos hemorrágicos) y anemia. El nadir del recuento de leucocitos tiende a alcanzarse aproximadamente durante la segunda semana después de la administración. Cuando Ifosfamida se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos/hematotóxicos y/o radioterapia, con frecuencia se observa mielosupresión grave. El riesgo de mielosupresión depende de la dosis y aumenta con la administración de una sola dosis alta en comparación con la ad-

ministración fraccionada. El riesgo de mielosupresión también aumenta en pacientes con función renal reducida.

La inmunosupresión grave ha provocado infecciones graves, a veces mortales. También se han informado sepsis y shock séptico. Las infecciones reportadas con ifosfamida incluyen neumonías, así como otras infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias. Las infecciones latentes pueden reactivarse. En pacientes tratados con ifosfamida, se ha informado reactivación de varias infecciones virales. Las infecciones deben tratarse adecuadamente. La profilaxis antimicrobiana puede estar indicada en determinados casos de neutropenia a criterio del médico tratante. En caso de fiebre neutropénica, se deben administrar antibióticos y/o antimicóticos. Se recomienda una estrecha vigilancia hematológica. Se debe obtener el recuento de glóbulos blancos (WBC), el recuento de plaquetas y la hemoglobina antes de cada administración ya intervalos apropiados después de la administración. A menos que sea clínicamente esencial, Ifosfamida no debe administrarse a pacientes con un recuento de glóbulos blancos por debajo de 2000/ μ l y/o un recuento de plaquetas por debajo de 50000/ μ l.

Ifosfamida se debe administrar con precaución, si es que se administra, a pacientes con presencia de una infección, inmunosupresión grave o reserva de médula ósea comprometida, según lo indicado por leucopenia, granulocitopenia, metástasis extensas de médula ósea, radioterapia previa o terapia previa con otros agentes citotóxicos.

Cardiotoxicidad

Las manifestaciones de cardiotoxicidad notificadas con el tratamiento con ifosfamida incluyen:

Arritmias supraventriculares o ventriculares, incluidas taquicardia auricular/supraventricular, fibrilación auricular, taquicardia ventricular sin pulso

Disminución del voltaje QRS y cambios en el segmento ST o la onda T

Miocardopatía tóxica que conduce a insuficiencia cardíaca con congestión e hipotensión

Derrame pericárdico, pericarditis fibrinosa y fibrosis epicárdica

Se ha informado desenlace fatal de cardiotoxicidad asociada con ifosfamida. El riesgo de desarrollar efectos cardiotóxicos depende de la dosis. Está aumentada en pacientes con tratamiento previo o concomitante con otros agentes cardiotóxicos o irradiación de la región cardíaca y, posiblemente, insuficiencia renal.

Se debe tener especial precaución cuando se usa ifosfamida en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad y en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente.

Toxicidad pulmonar

Se ha informado neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar y otras formas de toxicidad pulmonar con el tratamiento con ifosfamida. También se ha informado toxicidad pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria y desenlace fatal. Controle los signos y síntomas de toxicidad pulmonar y trate según esté clínicamente indicado.

Neoplasias Secundarias

El tratamiento con ifosfamida implica el riesgo de tumores secundarios y sus precursores como secuelas tardías. Se incrementa el riesgo de alteraciones mielodisplásicas, algunas de las cuales progresan a leucemias agudas. Otras neoplasias malignas informadas después del uso de ifosfamida o regímenes con ifosfamida incluyen linfoma, cáncer de tiroides y sarcomas.

La malignidad secundaria puede desarrollarse varios años después de suspender la quimioterapia.

Enfermedad hepática veno-oclusiva

Se ha informado enfermedad hepática veno-oclusiva con quimioterapia que incluía ifosfamida.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia con medicamentos.

Un estudio de pacientes de 40 a 71 años de edad indicó que la vida media de eliminación parece aumentar con la edad avanzada. Este aumento aparente en la vida media parecía estar relacionado con aumentos en el volumen de distribución de ifosfamida con la edad. No se informaron cambios significativos en la depuración plasmática total o la depuración renal o no renal con la edad.

Se sabe que la ifosfamida y sus metabolitos se excretan sustancialmente por vía renal, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No se realizaron estudios formales en pacientes con insuficiencia renal. Se sabe que la ifosfamida y sus metabolitos se excretan por los riñones y pueden acumularse en el plasma con una función renal disminuida. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitoreados de cerca por toxicidad y se puede considerar una reducción de la dosis. La ifosfamida y sus metabolitos son dializables.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se realizaron estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. La ifosfamida se metaboliza extensamente en el hígado y forma metabolitos tanto eficaces como tóxicos. Ifosfamida debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones Medicamentosas

la Ifosfamida es un sustrato tanto para CYP3A4 como para CYP2B6.

Inductores de CYP3A4

Los inductores de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, rifampicina, hierba de San Juan) pueden aumentar el metabolismo de la ifosfamida a sus metabolitos alquilantes activos. Los inductores de CYP3A4 pueden aumentar la formación del metabolito de ifosfamida neurotóxico/nefrotóxico, cloroacetaldehído. Monitoree de cerca a los pacientes que toman ifosfamida con inductores de CYP3A4 para detectar toxicidades y considere ajustar la dosis.

Inhibidores de CYP3A4

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

Vacunas: la respuesta inmunológica disminuida por la ifosfamida para las vacunas a virus muertos y vivos puede durar entre 3 meses y 1 año. Por este motivo no se debe vacunar a los pacientes mientras se encuentren en tratamiento y por lo menos 3 meses después de la última aplicación.

Estarán sujetos a evaluación aquellos medicamentos que produzcan depresión de la médula ósea, que posean acción nefrotóxica, o efectos anticoagulantes pues pueden aumentar la toxicidad de la ifosfamida en esas manifestaciones.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio:

Puede producirse aumento de TGO, TGP, LDH y Bi como signo de hepatotoxicidad.

Todas estas enzimas deberán ser medidas antes de iniciar el tratamiento para controlar luego periódicamente.

Carcinogénesis - Mutagénesis - Alteraciones de la fertilidad:

Ifosfamida ha demostrado ser carcinogénica en ratas produciendo leiomiomas y fibroadenomas mamarios. Indujo mutagénesis en las células germinales de la *Drosophila Melanogaster* y mutaciones letales en ratones.

En ratas embarazadas produjo anomalía del embrión y efectos fatales dependiendo la gravedad de los mismos de la dosis.

La supresión gonadal lleva a amenorrea y azoospermia y puede ser reversible. El grado de compromiso gonadal depende también de la combinación con otros antineoplásicos.

Fertilidad

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

Embarazo

No se debe administrar Ifosfamida durante el embarazo. Los pacientes masculinos y femeninos en edad reproductora deberán poner en práctica medidas anticonceptivas durante el tratamiento con ifosfamida y por lo menos durante los tres meses siguientes a su terminación.

Lactancia

Como la ifosfamida se excreta por leche materna su uso está contraindicado en la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dada la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios cuando se administra Ifosfamida, tales como náuseas y vómitos, mareos, visión borrosa y trastornos visuales que pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar maquinaria, el médico debe decidir en cada caso si el paciente puede conducir o utilizar maquinaria.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas y las frecuencias a continuación se basan en 30 publicaciones que describen la experiencia clínica con la administración fraccionada de ifosfamida como monoterapia con una dosis total de 4 a 12 g/m² por curso.

Clasificación de órganos del sistema (SOC) - Reacciones adversas-

Porcentaje y (proporción)

INFECCIONES E INFESTACIONES - Infección - 9,9% (112/1128)

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Leucopenia¹ (de grado variable)

Leucopenia <1 x 10³/μL - 43,5% (267/614)

Trombocitopenia² (de grado variable)

Trombocitopenia, 50 x 10³/μL - 4,8 % (35/729)

Anemia³ -37,9% (202/533)

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN

Anorexia - 1,1% (15/1317)

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Toxicidad del sistema nervioso central^{4,5} - 15,4% (154/1001)

Neuropatía periférica - 0,4% (5/1317)

TRASTORNOS CARDIACOS

Cardiotoxicidad⁶ -0,5% (7/1317)

TRASTORNOS VASCULARES

Hipotensión⁷ - 0,3% (4/1317)

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Náuseas/Vómitos - 46,8% (443/964)

Diarrea - 0,7% (9/1317)

Estomatitis - 0,3% (4/1317)

TRASTORNOS HEPATOBILIARIOS

Hepatotoxicidad⁸ - 1,8% (22/1190)

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Alopecia 89,6% (540/603)

Dermatitis 0,08% (1/1317)

Erupción papular 0,08% (1/1317)

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Cistitis hemorrágica⁹

hematuria

- sin mesna 44,1% (282/640)

- con mesna 21,3% (33/155)

macrohematuria

- sin mesna 11,1% (66/594)

- con mesna 5,2% (5/97)

Disfunción renal¹⁰ --

Daño estructural renal --

TRASTORNOS GENERALES Y AFECCIONES ADMINISTRATIVAS DEL LUGAR

Flebitis¹¹ -2,8% (37/1317)

Fiebre neutropénica¹² 1,0% (13/1317)

Fatiga 0,3% (4/1317)

Malestar Incapaz de calcular

1 Se han informado los siguientes términos de reacción adversa para la leucopenia: neutropenia, granulocitopenia, linfopenia y pancitopenia. Para la fiebre neutropénica, ver más abajo.

2 La trombocitopenia también puede complicarse con sangrado. Se han notificado hemorragias con desenlace fatal.

3 Incluye casos reportados como anemia y disminución de hemoglobina/hematocrito.

4 Se ha notificado encefalopatía con coma y muerte.

5 Se informó que la toxicidad del sistema nervioso central se manifiesta por los siguientes signos y síntomas: Comportamiento anormal, Labilidad afectiva Agresión, Agitación, Ansiedad, Afasia, Astenia, Ataxia, Síndrome cerebeloso, Deficiencia de la función cerebral, Trastorno cognitivo, Coma, Estado de confusión, Convulsiones, Disfunción de nervios craneales, Estado deprimido de conciencia, Depresión, Desorientación, Mareos, Electroencefalograma anormal, Encefalopatía, Afecto plano. Alucinaciones, Dolor de cabeza, Ideación, Letargo, Deterioro de la memoria, Cambio de humor, Disfunción motora, Espasmos

musculares, Mioclono, Pérdida progresiva de los reflejos del tronco encefálico, Reacción psicótica, Inquietud, Somnolencia, Temblor, Incontinencia urinaria.

6 La cardiotoxicidad se informó como insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, edema pulmonar. Se ha informado de un desenlace fatal.

7 Se ha notificado hipotensión que provocó shock y desenlace fatal.

8 La hepatotoxicidad se informó como aumentos en las enzimas hepáticas, es decir, alanina aminotransferasa sérica, aspartato aminotransferasa sérica, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa y lactato deshidrogenasa, aumento de la bilirrubina, ictericia, síndrome hepatorenal.

9 Los síntomas informados de cistitis hemorrágica incluyeron disuria y polaquiuria. Consulte también REACCIONES ADVERSAS posteriores a la comercialización.

10 Se notificó que la disfunción renal se manifestaba como: Insuficiencia renal (incluyendo insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal irreversible; se han informado desenlaces fatales), aumento de la creatinina sérica, aumento del BUN, disminución del aclaramiento de creatinina, acidosis metabólica, anuria, oliguria, glucosuria, hiponatremia, Uremia, Aumento del aclaramiento de creatinina. Se informó que el daño estructural renal se manifiesta como: necrosis tubular aguda, daño del parénquima renal, enzimuria, cilindruria, proteinuria.

11 Incluye casos reportados como flebitis e irritación de las paredes venosas.

12 Incluye casos notificados como fiebre granulocitopénica.

REACCIONES ADVERSAS posteriores a la comercialización.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Ifosfamida. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Infecciones e infestaciones

Las siguientes manifestaciones se han asociado con mielosupresión e inmunosupresión causadas por ifosfamida: mayor riesgo y gravedad de infecciones†,

neumonías†, sepsis y shock séptico (incluidos desenlaces mortales), así como reactivación de infecciones latentes, incluida hepatitis viral†, Pneumocystis jirovecii†, herpes zoster, Strongyloides, leucoencefalopatía multifocal progresiva† y otras infecciones virales y fúngicas.

† La inmunosupresión grave ha provocado infecciones graves, a veces mortales.

Neoplasias Benignas y Malignas y No Especificadas (Incluyendo Quistes Y Pólipos)

Como cáncer secundario relacionado 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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Hematotoxicidad*, mielosupresión manifestada como insuficiencia de la médula ósea, agranulocitosis; Aplasia febril de la médula ósea; Coagulación intravascular diseminada, Síndrome urémico hemolítico, Anemia hemolítica, Anemia neonatal, Metahemoglobinemia

Trastornos del sistema inmunológico

Angioedema*, Reacción anafiláctica, Inmunosupresión, Urticaria, Reacción de hipersensibilidad

Desordenes endocrinos

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Síndrome de lisis tumoral, Acidosis metabólica, Hipopotasemia, Hipocalcemia, Hipofosfatemia, Hiperglucemia, Polidipsia

Desórdenes psiquiátricos

Ataque de pánico, catatonia, manía, paranoia, delirio, delirio, bradifrenia, mutismo, cambio de estado mental, ecolalia, logorrea, perseveración, amnesia

Trastornos del sistema nervioso

Convulsión*, estado epiléptico (convulsivo y no convulsivo), síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, leucoencefalopatía, trastorno extrapiramidal, asterixis, trastorno del movimiento, polineuropatía, disestesia, hipotesia, parestesia, neuralgia, alteración de la marcha, incontinencia fecal, disartria

La ifosfamida se ha reintroducido después de la neurotoxicidad. Mientras que algunos pacientes no experimentaron neurotoxicidad, otros tuvieron eventos recurrentes, incluso fatales.

Trastornos oculares

Discapacidad visual, Visión borrosa, Conjuntivitis, Irritación ocular

Trastornos del oído y del laberinto

Sordera, hipoacusia, vértigo, tinnitus

Trastornos cardíacos

Cardiotoxicidad*, Paro cardíaco*, Fibrilación ventricular*, Taquicardia ventricular*, Shock cardiogénico*, Infarto de miocardio*, Insuficiencia cardíaca*, Bloqueo de rama izquierda, Bloqueo de rama derecha, Derrame pericárdico, Hemorragia miocárdica, Angina de pecho, Insuficiencia ventricular izquierda, Miocardiopatía*, Miocardiopatía congestiva, Miocarditis*, Arritmia*, Pericarditis, Fibrilación auricular, Flutter auricular, Bradicardia, Extrasístoles supraventriculares, Contracciones auriculares prematuras, Extrasístoles ventriculares, Depresión miocárdica, Palpitaciones, Fracción de eyección disminuida*, Electrocardiograma Segmento ST anormal, Electrocardiograma T -inversión de onda, electrocardiograma complejo QRS anormal

Trastornos vasculares

Embolia pulmonar, Trombosis venosa profunda, Síndrome de fuga capilar, Vasculitis, Hipertensión, Sofocos, Disminución de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Insuficiencia respiratoria*, síndrome de dificultad respiratoria aguda*, hipertensión pulmonar*, enfermedad pulmonar intersticial* manifestada por fibrosis pulmonar*, alveolitis alérgica, neumonitis intersticial, neumonitis*, edema pulmonar*, derrame pleural, broncoespasmo, disnea, hipoxia, tos

Desórdenes gastrointestinales

Cecitis, colitis, enterocolitis, pancreatitis, íleo, hemorragia gastrointestinal, ulceración de la mucosa, estreñimiento, dolor abdominal, hipersecreción salival

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática*, Hepatitis fulminante*, Enfermedad hepática venoclusiva, Trombosis de la vena porta, Hepatitis citolítica, Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, dermatitis por recuerdo de radiación, necrosis de la piel, hinchazón facial, petequias, erupción macular, erupción, prurito, eritema, hiperpigmentación de la piel, hiperhidrosis, trastorno de las uñas

Trastorno musculoesquelético y del tejido conectivo

Rabdomiólisis, osteomalacia, raquitismo, retraso del crecimiento, mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Síndrome de Fanconi, nefritis tubulointersticial, diabetes insípida nefrogénica, fosfaturia, aminoaciduria, poliuria, enuresis, sensación de orina residual Se han documentado resultados fatales por insuficiencia renal aguda y crónica.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama

Infertilidad, Insuficiencia ovárica, Menopausia prematura, Amenorrea, Trastorno ovárico, Trastorno de la ovulación, Azoospermia, Oligospermia, Deterioro de la espermatogénesis, Disminución de estrógenos en sangre, Aumento de gonadotrofinas en sangre

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Retraso del crecimiento fetal

Trastornos Generales Y Condiciones Del Sitio Administrativo

Insuficiencia multiorgánica*, Deterioro físico general, Reacciones en el lugar de la inyección/perfusión que incluyen hinchazón, inflamación, dolor, eritema, sensibilidad, prurito; Dolor torácico, Edema, Inflamación de mucosas, Dolor, Pirexia, Escalofríos

* Incluyendo desenlaces fatales

Sobredosificación

En caso de sobredosis, es de esperar manifestaciones de toxicidad dependientes de la dosis como la aparición de mielodepresión, especialmente con leucopenia, además de otras reacciones. La gravedad y la duración de la mielodepresión depende de la magnitud de la sobredosis. Son necesarios controles frecuentes del hemograma y la monitorización del paciente. Si aparece neutropenia, debe vigilarse la aparición de infecciones y, en su caso, éstas deben tratarse adecuadamente con antibióticos. Si aparece trombocitopenia, se efectuará una reposición de plaquetas conforme a las necesidades. Es esencial administrar un tratamiento profiláctico frente a la cistitis con mesna para prevenir o limitar cualquier efecto urotóxico.

Otras consecuencias graves de sobredosis incluyen urotoxicidad, cardiotoxicidad (incluyendo insuficiencia cardíaca), enfermedad hepática veno-oclusiva y estomatitis.

Los pacientes que reciban una sobredosis deben ser cuidadosamente controlados para el observar el desarrollo de toxicidades y, en particular, hematotoxicidad.

La sobredosis se debe controlar con medidas de apoyo, incluyendo el tratamiento adecuado para cualquier infección concurrente, la mielosupresión, la toxicidad o cualquier otro, en caso de producirse.

Dado que no se conoce ningún antídoto específico para ifosfamida, se aconseja extremar las precauciones siempre que se use Ifosfamida.

La ifosfamida y sus metabolitos son dializables.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez: (01) 962 - 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (01) 654 - 6648 / 658 - 7777"

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 20-25°C.

Una vez reconstituida la solución conservar 24 horas a temperatura entre 2 y 8°C.

Presentación

IFOSFAMIDA MICROSULES

1 frasco-ampolla con 1 g de Ifosfamida

Envase de uso hospitalario: 50 frascos ampolla

IFOSFAMIDA MICROSULES 2 g

1 frasco-ampolla con 2 g de ifosfamida

Envase de uso hospitalario: 50 frascos ampolla

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 45.396

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)

Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires

TE (03327) 452629

www.microsules.com.ar

Fecha de última Revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-30546346- MICROSULES - prospectos - Certificado N45.396

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.15 16:07:42 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.15 16:07:43 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Industria Argentina

IFOSFAMIDA MICROSULES
IFOSFAMIDA 1 g
Inyectable liofilizado
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: IV
Lote - Vencimiento

Cada frasco ampolla liofilizado contiene:

Ifosfamida 1 g

Excipiente: Manitol 0,70 g

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25°C

Una vez reconstituida la solución conservarla 24 h entre 2 y 8°C

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 45.396

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA, Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsulesargentina.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-30546346- MICROSULES - Rotulo primario 1 G - Certificado N45.396

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.15 16:07:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.15 16:07:27 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Industria Argentina

IFOSFAMIDA MICROSULES
IFOSFAMIDA 2 g
Inyectable liofilizado
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: IV
Lote - Vencimiento

Cada frasco ampolla liofilizado contiene:

Ifosfamida 2 g

Excipiente: Manitol 1,40 g

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25°C

Una vez reconstituida la solución conservarla 24 h entre 2 y 8°C

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 45.396

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA, Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsulesargentina.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-30546346- MICROSULES - Rotulo primario 2 G - Certificado N45.396

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.15 16:07:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.15 16:07:13 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla

IFOSFAMIDA MICROSULES
IFOSFAMIDA 1 g
Inyectable liofilizado
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: IV
Lote - Vencimiento

Cada frasco ampolla liofilizado contiene:

Ifosfamida 1 g

Excipiente: Manitol 0,70 g

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25°C

Una vez reconstituida la solución conservarla 24 h entre 2 y 8°C

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

***"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 45.396

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA, Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsulesargentina.com.ar

Nota: para la presentación con 50 frascos ampolla se incluirá la leyenda:
PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-30546346- MICROSULES - Rotulo secundario 1 G - Certificado N45.396

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.15 16:06:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.15 16:06:48 -03:00



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 1 frasco ampolla

IFOSFAMIDA MICROSULES
IFOSFAMIDA 2 g
Inyectable liofilizado
Venta Bajo Receta Archivada
Vía de administración: IV
Lote - Vencimiento

Cada frasco ampolla liofilizado contiene:

Ifosfamida 2 g

Excipiente: Manitol 1,40 g

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25°C

Una vez reconstituida la solución conservarla 24 h entre 2 y 8°C

Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños

***"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y
vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 45.396

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA, Garín, Pdo. de Escobar, Pcia. de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsulesargentina.com.ar

Nota: para la presentación con 50 frascos ampolla se incluirá la leyenda:

PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-30546346- MICROSULES - Rotulo secundario 2 G - Certificado N45.396.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.15 16:06:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.15 16:06:04 -03:00