



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. *MATTEO BELGRANO*"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº **5518**

BUENOS AIRES, **14 SEP 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001052-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto IFOCRIS / IFOSFAMIDA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, 1 g; 2 g; 3 g, autorizado por el Certificado N° 44.003.

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 a fojas 181 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5518**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 139 a 150, 154 a 165 y 169 a 180, y de rótulos de fojas 136 a 138, 151 a 153 y 166 a 168, desglosando de fojas 136 a 138, para la Especialidad Medicinal denominada IFOCRIS / IFOSFAMIDA, forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, 1 g; 2 g; 3 g, propiedad de la firma LABORATORIO LKM S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.003 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-001052-12-2

DISPOSICIÓN N°

5518

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ROTULO

IFOCRIS
IFOSFAMIDA 1 g
Polvo liofilizado para solución inyectable

5518

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida	1 g
Manitol	700 mg

CONTENIDO

1 frasco ampolla

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.003

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTAR A SU MEDICO

Fecha última revisión: agosto 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

1



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ROTULO

5518

**IFOCRIS
IFOSFAMIDA 2 g
Polvo liofilizado para solución inyectable**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida	2,0 g
Manitol	1,4 g
NaOH ó HCl csp	pH 5-6

CONTENIDO

1 frasco ampolla

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.003

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTAR A SU MEDICO

Fecha última revisión: agosto 2012

LABORATORIO LKM S.A. 2
Farm. Marcela Yagina Sánchez
~~Co-Directora Técnica~~
Apoderada



Absolutamente Confiable



PROYECTO DE ROTULO

5518

**IFOCRIS
IFOSFAMIDA 3 g
Polvo liofilizado para solución inyectable**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida	3 g
Cloruro de Sodio	1350 mg

CONTENIDO

1 frasco ampolla

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 44.003

LABORATORIO LKM S.A.

Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina – Farmacéutico
Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: agosto 2012

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



5578

PROYECTO DE PROSPECTO

IFOCRIS

IFOSFAMIDA 1 g, 2 g y 3 g

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

IFOCRIS inyectable liofilizado 1 g

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida	1 g
Manitol	700 mg

IFOCRIS Inyectable liofilizado 2 g

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida	2,0 g
Manitol	1,4 g
NaOH ó HCl csp	pH 5-6

IFOCRIS Inyectable liofilizado 3 g

Cada frasco ampolla contiene:

Ifosfamida	3 g
Cloruro de Sodio	1350 mg

ADVERTENCIAS

IFOCRIS deberá ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos. Los efectos urotóxicos, especialmente la cistitis hemorrágica, así también toxicidades del SNC tales como confusión y coma han sido asociados con el uso de IFOCRIS. En caso de observarse dichos efectos, será necesario posiblemente discontinuar el tratamiento con IFOCRIS. Se han reportado casos de mielosupresión.

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

4



Absolutamente Confiable



CODIGO ATC

L01AA06

5578

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES

IFOCRIS está indicado como tratamiento quimioterápico de tercera línea para cáncer testicular de células germinales, utilizado en combinación con otros agentes antineoplásicos.

IFOCRIS debería utilizarse en combinación con agentes profilácticos para cistitis hemorrágica, tales como el Mesna.

ACCION FARMACOLOGICA

Mecanismo de acción

Se ha demostrado que la Ifosfamida requiera activación metabólica por las enzimas de microsomas hepáticos para producir metabolitos biológicamente activos.

La activación ocurre por hidroxilación en el átomo 4 del anillo de carbono para formar un producto intermedio inestable, el 4-hidroxi-ifosfamida. Este metabolito rápidamente se degrada dando lugar al metabolito urinario estable, el 4-carboxi-ifosfamida. Se ha demostrado que estos metabolitos urinarios no son citotóxicos.

También fueron encontradas N, N-bis (2-cloroetil)-ácido fosfórico diamida (ifosforamida) y acroleína. La oxidación enzimática de las cadenas laterales cloroetilo y la subsecuente desalquilación producen los principales metabolitos urinarios, dicloroetilifosfamida y dicloroetil ciclofosfamida. Se ha demostrado que los metabolitos alquilados de Ifosfamida interactúan con el ADN.

La incubación *in vitro* de ADN con Ifosfamida activada ha producido fosfotriésteres. El tratamiento de núcleos de células intactas puede resultar en la formación de cadenas cruzadas de ADN-ADN. La reparación de ADN posiblemente ocurra en las células en estadios G1 y G2.

Farmacocinética

La Ifosfamida exhibe una farmacocinética dosis dependiente en seres humanos. Con dosis simples de 3.8 – 5.0 g/m², las concentraciones en plasma decaen en forma bifásica y la vida media de eliminación terminal promedio es

LABORATORIO LKM S.A. 5
Fam. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



alrededor de 15 horas. Con dosis de 1.6 – 2.4 g/m², la caída en plasma es monoexponencial y la vida media de eliminación terminal es alrededor **5518** horas.

La Ifosfamida es extensamente metabolizada en seres humanos y los pasos metabólicos pueden saturarse a altas dosis. Después de la administración de dosis de 5 g/m² de Ifosfamida radiomarcada con C14, del 70 al 86% de la radioactividad administrada fue recuperada en orina, siendo excretado alrededor del 61% de la dosis como compuesto inalterado. Con dosis de 1.6 – 2.4 g/m², sólo el 12% al 18% de la dosis fue excretado en la orina como droga sin cambios dentro de las 72 horas. Dos diferentes derivados dicloroetilados de Ifosfamida, 4-carboxi-ifosfamida, el ácido tiodiacético y conjugados del ácido cloroacético han sido identificados como los principales metabolitos urinarios de Ifosfamida en seres humanos y sólo pequeñas cantidades de 4-hidroxi-ifosfamida y acroleína estuvieron presentes. Pequeñas cantidades (nmoles/ml) de mostaza de Ifosfamida y 4-hidroxi-ifosfamida se detectan en plasma humano. Es necesario el metabolismo de Ifosfamida para la generación de especies biológicamente activas y, aunque el metabolismo es extenso, hay muchas variaciones entre pacientes.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Un estudio donde participaron 20 pacientes entre 40 y 71 años que recibieron dosis de 1.5 g/m² de Ifosfamida diarias por 3 ó 5 días indicó que la vida media de eliminación parece aumentar con la edad.

El aumento en la vida media de eliminación pareció estar relacionado con el aumento en el volumen de distribución de Ifosfamida con la edad. No se informaron cambios significativos en el clearance total plasmático o el clearance renal con la edad.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Advertencias de manipulación: La preparación de soluciones inyectables de citotóxicos debe ser obligatoriamente realizada por un personal especializado y entrenado que tenga un conocimiento de los medicamentos utilizados, en condiciones de garantizar la protección del medio ambiente y sobre todo la protección del personal quien manipule el medicamento.

IFOCRIS debe ser administrado por vía intravenosa a dosis de 1.2 g/m² por día durante 5 días consecutivos. El tratamiento se repite cada 3 semanas o

LABORATORIO LKM S.A. 6
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



después de que el paciente se recupere de la toxicidad hematológica (plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$, recuento de glóbulos blancos $\geq 4.000/\mu\text{l}$).

Para prevenir la toxicidad en la vejiga, IFOCRIS debe ser administrado 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 administración intravenosa. Estabilidad.

Las inyecciones se preparan para su uso parenteral agregando agua estéril para inyección USP o agua bacteriostática para inyección USP (alcohol bencílico 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
2 g	40 ml	50 mg/ml
3 g	60 ml	50 mg/ml

Las soluciones de Ifosfamida pueden ser diluidas para perfusión 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 contienen concentraciones intermedias o mezclas de excipientes (por ejemplo Solución



Absolutamente Confiable



inyectable de Dextrosa al 2.5%, Solución inyectable de Cloruro de Sodio 0.9% o Dextrosa 5% y Solución inyectable de Cloruro de Sodio 0.9%).

Las soluciones de Ifofamida reconstituidas 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 ausencia de partículas y/o cambios en la coloración.

CONTRAINDICACIONES

El uso continuado de IFOCRIS está contraindicado en pacientes con la función medular ósea severamente deprimida.

IFOCRIS 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 Ifofamida efectos urotóxicos, especialmente cistitis hemorrágica. Se recomienda realizar un análisis de orina antes de la administración de cada dosis de IFOCRIS. Si la hematuria microscópica es mayor de 10 glóbulos rojos, por campo de gran aumento, la administración debe ser interrumpida hasta la resolución completa.

Sistema hematopoyético

Cuando IFOCRIS es administrado en combinación con otros agentes quimioterápicos, se observa frecuentemente mielosupresión severa. Se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo hematológico. Deben obtenerse antes de cada administración, y a intervalos apropiados, conteo de glóbulos blancos, plaquetas y hemoglobina. A menos que sea clínicamente esencial, IFOCRIS no debe ser administrado a pacientes con un conteo de glóbulos blancos < 2000/ μ l y/o plaquetas < 50.000/ μ l.

Sistema nervioso central

Las manifestaciones neurológicas reportadas siguiendo la terapia de IFOCRIS 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.

LABORATORIO LKM S.A. 8
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



5518

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 IFOCRIS 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

IFOCRIS debe ser administrado 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.

Conducción/utilización de maquinaria

Debe prevenirse a los conductores de vehículos y los usuarios de máquinas, sobre los riesgos de somnolencia asociados al empleo de este medicamento.

Embarazo

Embarazo. Categoría D.

LABORATORIO LKM S.A.
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada

9



Absolutamente Confiable



5518

Lactancia

La Ifosfamida es excretada en la leche. 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. Deterioro de la fertilidad.

La Ifosfamida ha demostrado ser carcinogénica en ratas. Las ratas hembra han evidenciado una incidencia significativa de leiomiomas y fibroadenomas mamarios.

El potencial mutagénico de Ifosfamida ha sido documentado en sistemas bacteriales *in vitro* y células de mamíferos *in vivo*.

La Ifosfamida *in vivo* indujo efectos mutagénicos en ratones y en las células germinales de la *Drosophila melanogaster* y provocó un aumento significativo de mutaciones dominantes letales en ratones macho así como algunas mutaciones recesivas letales vinculadas con el sexo en la *Drosophila*.

En ratas preñadas, las resorciones 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 de Ifosfamida del 6° al 15° mes de gestación. Dichos efectos embriofetales fueron aparentes después de que las hembras recibieron dosis de 18 mg/m² a lo largo del mismo período de dosificación.

La Ifosfamida mostró ser embriofética en conejos que recibieron dosis de 88 mg/m²/día desde el día 6 al día 18 luego del apareamiento. El número de anomalías aumentó de manera significativa en el grupo control.

Uso pediátrico

No han sido establecidas la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

La dosis deberá seleccionarse con cuidado, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca y la posibilidad de una enfermedad concomitante o tratamiento con otras drogas.

En un estudio donde participaron pacientes entre 40 y 71 años de edad, la vida media de eliminación pareció aumentar con la edad. Este aumento aparente en



Absolutamente Confiable



la vida media pareció relacionarse con los aumentos en el volumen de distribución de Ifosfamida asociados con la edad.

No se han reportado cambios significativos en el clearance plasmático total o el clearance renal o no renal en relación a la edad.

Tanto la Ifosfamida como sus metabolitos son excretados sustancialmente por el riñón por lo que en pacientes con insuficiencia renal, el riesgo de reacciones adversas puede incrementarse.

Dado que los pacientes de edad avanzada poseen una mayor probabilidad de padecer insuficiencia renal, la dosis deberá seleccionarse con cuidado siendo útil el monitoreo periódico de la función renal.

REACCIONES ADVERSAS

En pacientes que reciben IFOCRIS 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/día durante 5 días puede originarse leucopenia, usualmente esta es leve a moderada.

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

Reacción adversa	*Incidencia (%)
Alopecia	83
Náuseas/vómitos	58
Hematuria	46
Hematuria grave	12
Toxicidad del 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

LABORATORIO LKM S.A. 11
 Farm. Marcela Yanina Sánchez
 Co-Directora Técnica
 Apoderada



Absolutamente Confiable



Dermatitis	<1
Diarrea	<1
Fatiga	<1
Hipertensión	<1
Hipotensión	<1
Malestar	<1
Polineuropatía	<1
Síntomas pulmonares	<1
Salivación	<1
Estomatitis	<1

5518

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

Toxicidad hematológica

La mielosupresión se relación con la dosis y fue dosis limitante. Consistió principalmente en leucopenia y en menor grado en trombocitopenia. Se espera que el 50% de los pacientes tratados con IFOCRIS, 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/μl. Para este nivel de dosis, el 20% de los pacientes presentó trombocitopenia (plaquetas < 100.000/μl). 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/μl y el 8% de los pacientes tuvo un recuento de plaquetas por debajo de 50.000/μl. Usualmente, la mielosupresión es reversible y el tratamiento puede ser administrado cada 3 a 4 semanas.

Cuando IFOCRIS es administrado 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.

Se reportaron casos de anemia con el uso de la droga.

Sistema digestivo

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



Absolutamente Confiable



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 al 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 crónica. 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 tubular renal, raquitismo renal e insuficiencia renal aguda.

Se recomienda un monitoreo clínico cerrado de la composición química del suero y la orina incluyendo fósforo, fosfatasa alcalina, potasio y otros estudios de laboratorio apropiados.

Debe administrarse una terapia de reemplazo apropiada según lo indicado.

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, mareos, disfunción del nervio craneal. Fueron ocasionalmente reportados ataques y coma, seguido de muerte. La incidencia de toxicidad en el sistema nervioso central puede ser mayor en pacientes con la función renal alterada.

Otras

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



Absolutamente Confiable



percibió un incremento en las enzimas hepáticas y/o bilirrubina en el 3% de los pacientes.

5518

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 Mesna es un antídoto de la acroleína, metabolito que irrita la mucosa vesical, formada durante la biotransformación de Ifosfamida.

En caso de sobredosis, será necesario adaptar las acciones en función de la toxicidad constatada. La Ifosfamida es dializable. 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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

PRESENTACION

IFOCRIS inyectable liofilizado 1 g: envases conteniendo 1 frasco ampolla

IFOCRIS Inyectable liofilizado 2 g: envases conteniendo 1 frasco ampolla

IFOCRIS Inyectable liofilizado 3 g: envases conteniendo 1 frasco ampolla

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.003

LABORATORIO LKM S.A. 14
Farm. Marcela Yanina Sánchez
Co-Directora Técnica
Apoderada



Absolutamente Confiable



LABORATORIO LKM S.A.
Artilleros 2438 (C1428AUN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Dirección Técnica: Mario Malaspina - Farmacéutico.
Elaborado en: Villegas 1320/1510, San Justo Pcia. de Buenos Aires

5518

Lote N°:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA, CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: agosto 2012

N

LABORATORIO LKM S.A. 15
Farm. ~~Marcela Yanina Sánchez~~
Co-Directora Técnica
Apoderada