

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	IFOSFAMIDA 1g CON MESNA
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para infusión IV (IFOSFAMIDA) Inyección para infusión IV (MESNA)
Fortaleza:	1,00 g 100,00 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro y 3 ampolletas de vidrio incoloro con 2 mL cada una.
Titular del Registro Sanitario, país:	HEMO-DIAGNOSTICA s.r.l., Italia.
Fabricante, país:	INTERMED, India.
Número de Registro Sanitario:	M-14-239-L01
Fecha de Inscripción:	22 de diciembre de 2014.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Cada mL contiene:	
Ifosfamida	1,00 g
Mesna	100,00 mg
Para Ifosfamida:	
Manitol	1,0 g
Para Mesna:	
Alcohol bencílico	18,00 mg
Para MESNA:	
Edetato disódico	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar y transportar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Ifosfamida, utilizado en combinación con otros agentes antineoplásicos, se indica en el tratamiento de cáncer de células pequeñas y de células no pequeñas del pulmón, linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin, cáncer de mama, leucemia linfocítica aguda y crónica, cáncer de ovario, cáncer testicular en todas sus variantes histológicas y sarcomas.

Mesna se indica como agente profiláctico para reducir la incidencia de cistitis hemorrágica inducida de cistitis inducida por la ifosfamida.

Contraindicaciones:

El uso continuado de Ifosfamida está contraindicado en pacientes con mielodepresión grave. Pacientes con insuficiencia hepática, renal y obstrucción del flujo urinario.

Contiene alcohol bencílico, no administrar en menores de 3 años.

Ifosfamida y Mesna también están contraindicadas en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad previa a ambos fármacos.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En los pacientes tratados con Ifosfamida se recomienda vigilar la posible aparición de cistitis hemorrágica o de mielosupresión grave. Los pacientes con más riesgo de sufrir nefrotoxicidad por la Ifosfamida son aquellos que han recibido antes tratamiento concomitante con cisplatino, los que han tenido previamente disfunción renal, quienes fueron sometidos a una nefrectomía, los niños menores de 5 años o los enfermos que recibieron dosis acumulativas altas (50 g/m²) de ifosfamida. Los niños son más sensibles a los efectos del medicamento y requieren una dosificación menor.

Mesna no previene la cistitis hemorrágica en todos los pacientes. Consecuentemente, todos los días antes de la terapia con Ifosfamida, debe examinarse una muestra de orina para determinar la presencia de hematuria. Si se desarrolla hematuria al administrarse Mesna con Ifosfamida, de acuerdo con el esquema de dosis recomendado, en dependencia de la severidad de la hematuria debe iniciarse una reducción de la dosis de Ifosfamida o discontinuar la terapia. La acción uroprotectora de Mesna se limita a vías urinarias, por lo tanto, deben mantenerse medidas de protección para prevenir la toxicidad de las oxazafosforinas en otros órganos.

Pacientes alcohólicos y con salud deteriorada. Presenta efectos mutagénicos.

Efectos indeseables:

Dependiendo de la dosis, los pacientes tratados con Ifosfamida pueden experimentar: náusea, vómito, alopecia, depresión severa de la médula ósea, inmunosupresión, cistitis, alteración de la función gonadal, disfunción hepática y cardíaca, reacciones de hipersensibilidad, aumento de la urea y creatinina séricas, aumento de la excreción urinaria de proteínas, glucosa y fosfato, encefalopatía (con desorientación y confusión). La toxicidad urotelial es el factor dosis limitante; esta toxicidad puede ser disminuida y/o neutralizada mediante la administración concomitante de Mesna. Los síntomas de la urotoxicidad más frecuentes son disuria o hematuria, pero también se ha informado sobre oliguria y aumento de excreción urinaria de proteínas, glucosa y fosfato; se ha observado incremento de los valores hemáticos de urea y creatinina sérica, así como disminución en la depuración de creatinina.

Con las dosis recomendadas, los efectos adversos de Mesna son muy poco frecuentes y en muchas ocasiones no pueden distinguirse claramente de los que acompañan a la administración de oxazafosforinas o de otros medicamentos administrados simultáneamente.

Posología y método de administración:

Ifosfamida debe administrarse por vía intravenosa en infusión continua.

Los esquemas de dosificación de Ifosfamida varían de acuerdo con los protocolos implantados en diferentes instituciones, así como con el tipo de neoplasia a tratar y las condiciones del paciente. En general se recomienda una dosis total por ciclo de 250 a 300 mg/kg, es decir, 50 a 60 mg/kg/día durante 5 días consecutivos. La dosis calculada con base en la superficie corporal es de 2,000 a 2,400 mg/m²/día durante 5 días.

Es preferible administrar el medicamento por las mañanas. La infusión de cada dosis en un lapso de dos horas o más disminuirá la posibilidad de que se presente cistitis. Se evitará la administración del medicamento a la hora de acostarse, por cuanto la micción infrecuente durante la noche aumenta la posibilidad de cistitis. La irrigación de la vejiga con solución salina normal disminuirá la presentación de esta reacción adversa.

Si se utilizan esquemas de administración de la dosis total en periodos más prolongados, se puede aplicar el medicamento cada tercer día o durante 10 días consecutivos a dosis más bajas. El intervalo mínimo entre los ciclos de tratamiento es de tres a cuatro semanas y estará determinado por los valores observados en las variables hemáticas y por la desaparición de cualquier reacción adversa que pueda haberse presentado. Si los efectos secundarios persisten al comenzar el siguiente ciclo programado, se recomienda prolongar el periodo de descanso hasta la recuperación, de modo que pueda emplearse la dosis más eficaz.

Preparación del medicamento: La solución reconstituida del bulbo de 1 g (25 mL de solución salina o agua estéril para obtener una concentración de 40 mg/mL.) es adecuada para la administración I.V. en bolo y para infusión intravenosa corta. La solución de Ifosfamida reconstituida en el bulbo debe diluirse en 500 mL de solución salina, o solución dextrosa al 5%; la infusión I.V. debe pasarse entre 30 a 120 minutos.

La terapia con Ifosfamida debe acompañarse siempre de Mesna como tratamiento uroprotector. Éste se administra I.V., generalmente al mismo tiempo que la Ifosfamida y posteriormente cada 3 ó 4 horas hasta por 3 aplicaciones; la dosis usual es de 20 a 30% de la administrada de Ifosfamida. Esta misma dosis es para cada una de las aplicaciones posteriores de Mesna.

Ifosfamida se puede administrar en infusión continua durante 24 horas a dosis de 5 a 8 g/m² (dosis máxima 12 g). En estas condiciones, se recomienda un bolo I.V. de Mesna del 20% de la dosis de Ifosfamida después de la prehidratación del paciente, pero antes del inicio de las infusiones preparar mezclando Ifosfamida con Mesna (hasta 100% de la dosis de Ifosfamida en solución mixta) para prevenir la cistitis hemorrágica. El volumen total de la infusión es 3 litros.

La exposición accidental en la piel puede provocar una reacción por lo que se recomienda extremar los cuidados con el paciente y el uso de guantes. En caso de extravasación se recomienda detener la infusión inmediatamente y aspirar el derrame, irrigar con solución salina. La administración de Ifosfamida debe ir acompañada de hidratación oral o parenteral.

Mesna. Modo de preparación: Cloruro de sodio 0.9%, o de glucosa 5%.

Las ampollitas de Mesna abiertas deben usarse de inmediato, ya que mesna reacciona con el oxígeno formando disulfuros o dimesna, metabolitos no activos.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El fenobarbital, la difenilhidantoína y el hidrato de cloral suelen aumentar la conversión de Ifosfamida en metabolitos activos y acentuar la toxicidad. El cisplatino favorece la nefrotoxicidad inducida por la Ifosfamida. La administración concomitante de Ifosfamida y Mesna produce un incremento del efecto coagulante de la warfarina. El tratamiento concomitante con corticosteroides puede disminuir la eficacia de la Ifosfamida al inhibir las enzimas que convierten el fármaco en su forma activa. La administración simultánea de alopurinol aumenta la actividad y la toxicidad de la Ifosfamida sobre la médula ósea, prolongando su vida media por un mecanismo desconocido.

Mesna es incompatible *in vitro* con el cisplatino y la mostaza nitrogenada, por lo que no se recomienda emplear estos fármacos en la misma mezcla ni de forma simultánea por la misma vía intravenosa.

Aciclovir. Alopurinol. Hidroclorotiazida. Antidiabéticos. Narcóticos. Antihistamínicos. Jugo de toronja. Ciorpromazina. Disulfiram. Suxametonio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Ifosfamida no se debe administrar 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.

Ifosfamida se distribuye en la leche materna. No se recomienda lactar durante la quimioterapia, dado el potencial de presentarse reacciones adversas serias, mutagenicidad y carcinogenicidad en el lactante.

No existen estudios controlados en humanos que muestren daño fetal con la administración de Mesna durante el embarazo, por lo cual su administración queda a juicio del especialista previa evaluación de la relación riesgo-beneficio.

Si el tratamiento es indispensable durante el periodo de lactancia, se sugiere la alimentación con fórmula apropiada.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Las manifestaciones clínicas de una sobredosis por Ifosfamida incluyen mielosupresión, náusea, vómito, alopecia y cistitis hemorrágica. No existe un antídoto específico para Ifosfamida, por lo que el tratamiento suele ser de soporte e incluye transfusión de componentes sanguíneos, antieméticos e irrigación vesical.

En el caso de Mesna no se demostró ningún indicio de efecto tóxico sobre la hematopoyesis, función hepática o renal, o a nivel del sistema nervioso central, después de la administración de dosis de 70-100 mg/kg. No se conoce antídoto específico para Mesna, por lo cual si ocurre una sobredosificación se recomiendan medidas de soporte general.

Propiedades farmacodinámicas:

Ifosfamida:

La ifosfamida es un agente alquilante del tipo de las mostazas nitrogenadas que produce enlace cruzado de cadenas de ADN por unión con ácidos nucleicos y otras estructuras moleculares intracelulares e inhibe la síntesis de proteínas y de ácido desoxirribonucleico. Su farmacocinética depende de la dosis.

Para poder actuar como fármaco alquilante requiere biotransformación por el sistema enzimático del citocromo P-450 hepático; después de la hidroxilación, se desdobra el metabolito en acroleína (irritante vesical) y mostaza de ifosfamida (fármacos activos). La ifosfamida se absorbe rápidamente a partir del sitio de administración. Su vida media terminal en dosis baja (1,800 mg/m²) es de 4 a 7 horas y en dosis alta (3,800 a 5,000 mg/m²) es de 11 a 15 horas. La ifosfamida se elimina mediante excreción por la orina, 60 a 80% como fármaco sin modificar y a través de sus metabolitos.

Mesna:

El 2-mercaptoetanol sulfonato de sodio (mesna) es un fármaco utilizado en la profilaxis de la cistitis hemorrágica secundaria al uso de oxazafosforinas como ifosfamida o ciclofosfamida. Después de su administración por vía intravenosa, es rápidamente oxidado, dando lugar a su único metabolito, el disulfuro de mesna (dimesna) el cual permanece en la circulación y es rápidamente eliminado por vía renal. En el riñón, el disulfuro de mesna es reducido a mesna, un compuesto libre de tiol, el cual reacciona químicamente con los metabolitos urotóxicos de la ifosfamida, realizándose de este modo la destoxificación. Posteriormente a la administración de una dosis de 800 mg de mesna, la vida media en sangre es de 0.36 horas y la de su metabolito (dimesna) es de 1.17 horas. A las 24 horas la eliminación por vía urinaria es del 32% de mesna y 33% de dimesna. La mayor parte de la dosis administrada se elimina en el curso de 4 horas. El volumen de distribución es de 0.642 l/kg y el aclaramiento plasmático de 1.23 l/kg/hora. Sobre la base del perfil farmacocinético de ifosfamida y mesna, mesna debe administrarse como bolo, antes y después de 4 y 8 horas de la administración de ifosfamida. La ifosfamida ha demostrado tener una farmacocinética dosis-dependiente en humanos. Con dosis de 2 a 4 g/m² su vida media terminal es de aproximadamente 7 horas. Como

consecuencia, son necesarias dosis repetidas de mesna para mantener niveles renales adecuados durante la eliminación de los metabolitos urotóxicos de la ifosfamida.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Ver Farmacodinamia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Para su manipulación y desecho deben considerarse los procedimientos apropiados, teniendo en cuenta los lineamientos establecidos para fármacos citotóxicos. Sobre este aspecto se han publicado varias directrices, pero no existe un acuerdo general de que todos los procedimientos recomendados en estas directrices sean necesarios o apropiados. Debe tenerse precaución en la manipulación y preparación de la solución de Ifosfamida Liofilizado para Inyección. Se recomienda el uso de guantes de goma y espejuelos de seguridad para evitar la exposición en caso de ruptura del bulbo u otro derrame accidental. Si la solución hace contacto con las membranas mucosas, lavar bien con agua y jabón, enjuagar los ojos con agua abundante. Evitar la exposición por inhalación o por contacto directo con la piel o membranas mucosas.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 22 de diciembre de 2014.