



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : Drugs.com

Injeção de Ifosfamida e Mesna



Forma de dosagem: kit de injeção

Classe de drogas: Agentes alquilantes

Nesta página

[Aviso em caixa](#)

[Indicações e Uso](#)

[Dosagem e Administração](#)

[Formas de dosagem e pontos fortes](#)

[Contra-indicações](#)

[Avisos e Precauções](#)

[Reações Adversas/Efeitos Colaterais](#)

[Expandir](#)

AVISO: MIELOSUPRESSÃO, NEUROTOXICIDADE E UROTOXICIDADE

A mielossupressão pode ser grave e levar a infecções fatais. Monitore as contagens sanguíneas antes e em intervalos após cada ciclo de tratamento. As toxicidades do SNC podem ser graves e resultar em encefalopatia e morte. Monitorar a toxicidade do SNC e descontinuar o tratamento para encefalopatia. A nefrotoxicidade pode ser grave e resultar em insuficiência renal. A cistite hemorrágica pode ser grave e pode ser reduzida pelo uso profilático de mesna [ver Advertências e Precauções (5.1 a 5.3)] .

Indicações e uso da injeção de ifosfamida e mesna

A injeção de ifosfamida é indicada para uso em combinação com alguns outros agentes antineoplásicos aprovados para quimioterapia de terceira linha de câncer testicular de células germinativas. Deve ser usado em combinação com mesna para profilaxia de cistite hemorrágica.

Dosagem e Administração de Injeção de Ifosfamida e Mesna

A injeção de ifosfamida deve ser administrada por via intravenosa na dose de 1,2 gramas por m² por dia durante 5 dias consecutivos. O tratamento é repetido a cada 3 semanas ou após a recuperação da toxicidade hematológica.

A fim de prevenir a toxicidade da bexiga, a injeção de ifosfamida deve ser administrada com hidratação extensiva consistindo de pelo menos 2 litros de fluido oral ou intravenoso por dia. Mesna deve ser usado para reduzir a incidência de cistite hemorrágica. A injeção de ifosfamida deve ser administrada como uma infusão intravenosa lenta com duração mínima de 30 minutos. Estudos de injeção de ifosfamida em pacientes com insuficiência hepática ou renal não foram conduzidos. **veja Uso em Populações Específicas (8.6, 8.7)].**

As soluções de ifosfamida podem ser diluídas ainda mais para atingir concentrações de 0,6 a 20 mg/mL nos seguintes fluidos:

Injeção de dextrose a 5%, USP

Injeção de cloreto de sódio a 0,9%, USP

Injeções de Ringer com Lactato, USP

Água estéril para injeção, USP

Como resultados de estabilidade essencialmente idênticos foram obtidos para misturas de água estéril como para as outras misturas (injeção de dextrose a 5%, injeção de cloreto de sódio a 0,9% e injeção de lactato), o uso de frascos de vidro parenteral de grande volume, sacos viaflex ou sacos PAB™ que conter concentrações intermediárias ou misturas de excipientes (por exemplo, injeção de dextrose a 2,5%, injeção de cloreto de sódio a 0,45% ou injeção de dextrose a 5% e cloreto de sódio a 0,9%) também é aceitável.

As soluções injetáveis de ifosfamida constituídas ou reconstituídas e diluídas devem ser refrigeradas e utilizadas dentro de 24 horas. As soluções contendo álcool benzílico podem reduzir a estabilidade da ifosfamida.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o recipiente permitirem.

Formas de dosagem e pontos fortes

Frasco de dose única de 1 grama

Frasco de dose única de 3 gramas

Contra-indicações

A ifosfamida é contraindicada em pacientes com:

- Hipersensibilidade conhecida à administração de ifosfamida.
- Obstrução do fluxo urinário.

Avisos e Precauções

Mielossupressão, imunossupressão e infecções

O tratamento com ifosfamida pode causar mielossupressão e supressão significativa das respostas imunes, o que pode levar a infecções graves. Foram relatados resultados fatais da mielossupressão associada à ifosfamida. A mielossupressão induzida pela ifosfamida pode causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associada a um risco maior de eventos hemorrágicos) e anemia. O nadir da contagem de leucócitos tende a ser atingido aproximadamente durante a segunda semana após a administração. Quando a ifosfamida é administrada em combinação com outros agentes quimioterápicos/hematotóxicos e/ou radioterapia, é frequentemente observada mielossupressão grave. O risco de mielossupressão é dose-dependente e aumenta com a administração de uma única dose alta em comparação com a administração fracionada.

A imunossupressão grave levou a infecções graves, às vezes fatais. Sepses e choque séptico também foram relatados. As infecções relatadas com ifosfamida incluem pneumonias, bem como outras infecções bacterianas, fúngicas, virais e parasitárias. As infecções latentes podem ser reativadas. Em pacientes tratados com ifosfamida, foi relatada reativação de várias infecções virais. As infecções devem ser tratadas adequadamente. A profilaxia antimicrobiana pode ser indicada em certos casos de neutropenia, a critério do médico responsável. Em caso de febre neutropênica, antibióticos e/ou antimicóticos devem ser administrados. Recomenda-se monitorização hematológica cuidadosa. A contagem de glóbulos brancos (WBC), contagem de plaquetas e hemoglobina devem ser obtidas antes de cada administração e em intervalos apropriados após a administração. A menos que clinicamente essencial,

A ifosfamida deve ser administrada com cautela, se for o caso, a pacientes com presença de infecção, imunossupressão grave ou reserva de medula óssea comprometida, conforme indicado por leucopenia, granulocitopenia, metástases extensas na medula óssea, radioterapia prévia ou terapia prévia com outros agentes citotóxicos.

Toxicidade do sistema nervoso central, neurotoxicidade

A administração de ifosfamida pode causar toxicidade no SNC e outros efeitos neurotóxicos. O risco de toxicidade do SNC e outros efeitos neurotóxicos requerem monitoramento cuidadoso do paciente. Manifestações neurológicas que consistem em sonolência, confusão, alucinações, visão turva, comportamento psicótico, sintomas extrapiramidais, incontinência urinária, convulsões e, em alguns casos, coma, foram relatadas após a terapia com ifosfamida. Também houve relatos de neuropatia periférica associada ao uso de ifosfamida.

A neurotoxicidade da ifosfamida pode se manifestar dentro de algumas horas a alguns dias após a primeira administração e, na maioria dos casos, desaparece dentro de 48 a 72 horas após a descontinuação da ifosfamida. Os sintomas podem persistir por longos períodos de tempo. A terapia de suporte deve ser mantida até sua resolução completa. Ocasionalmente, a recuperação foi incompleta. Foram relatados resultados fatais de toxicidade do SNC. Recorrência de toxicidade do SNC após vários tratamentos sem intercorrências

curso foram relatados. Se ocorrer encefalopatia, a administração de ifosfamida deve ser descontinuada.

Devido ao potencial de efeitos aditivos, os medicamentos que atuam no SNC (como antieméticos, sedativos, narcóticos ou anti-histamínicos) devem ser usados com cuidado especial ou, se necessário, descontinuados em caso de encefalopatia induzida por ifosfamida.

As manifestações de toxicidade do SNC podem prejudicar a capacidade do paciente de operar um automóvel ou outro maquinário pesado.

Toxicidade e Efeitos Renais e Uroteliais

A ifosfamida é nefrotóxica e urotóxica. A função renal glomerular e tubular deve ser avaliada antes do início da terapia, bem como durante e após o tratamento. Monitore o sedimento urinário regularmente quanto à presença de eritrócitos e outros sinais de uro/nefrotoxicidade.

Monitorar a química do soro e da urina, incluindo fósforo e potássio regularmente. Administrar terapia de reposição apropriada conforme indicado. Necrose do parênquima renal e tubular foram relatadas em pacientes tratados com ifosfamida. Necrose tubular aguda, insuficiência renal aguda e insuficiência renal crônica secundária à terapia com ifosfamida foram relatadas, e o resultado fatal de nefrotoxicidade foi documentado.

Distúrbios da função renal (glomerular e tubular) após a administração de ifosfamida são muito comuns. As manifestações incluem diminuição da taxa de filtração glomerular, aumento da creatinina sérica, proteinúria, enzimúria, cilindúria, aminoacidúria, fosfatúria e glicosúria, bem como acidose tubular. Síndrome de Fanconi, raquitismo renal e retardo de crescimento em crianças, bem como osteomalácia em adultos, também foram relatados. O desenvolvimento de uma síndrome semelhante à SIADH (síndrome de secreção inadequada de hormônio antidiurético) foi relatado com ifosfamida.

Danos tubulares podem se tornar aparentes durante a terapia, meses ou mesmo anos após a interrupção do tratamento. A disfunção glomerular ou tubular pode se resolver com o tempo, permanecer estável ou progredir em um período de meses ou anos, mesmo após a conclusão do tratamento com ifosfamida.

O risco e os benefícios esperados da terapia com ifosfamida devem ser cuidadosamente ponderados ao considerar o uso de ifosfamida em pacientes com insuficiência renal preexistente ou reserva de néfrons reduzida.

Efeitos colaterais urotóxicos, especialmente cistite hemorrágica, têm sido muito comumente associados ao uso de ifosfamida. Esses efeitos urotóxicos podem ser reduzidos pelo uso profilático de mesna.

Cistite hemorrágica com necessidade de transfusão de sangue foi relatada com ifosfamida. O risco de cistite hemorrágica é dose-dependente e aumenta com a administração de altas doses únicas em comparação com a administração fracionada. Cistite hemorrágica após dose única de ifosfamida

foi reportado. A radiação anterior ou concomitante da bexiga ou o tratamento com bussulfano podem aumentar o risco de cistite hemorrágica.

Antes de iniciar o tratamento, é necessário excluir ou corrigir qualquer obstrução do trato urinário. **Veja Contra-indicações (4)].**

Durante ou imediatamente após a administração, quantidades adequadas de líquidos devem ser ingeridas ou infundidas para forçar a diurese a fim de reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Obtenha um exame de urina antes de cada dose de ifosfamida. Se houver hematúria microscópica (maior que 10 hemácias por campo de alta potência), a administração subsequente deve ser suspensa até a resolução completa. A administração adicional de ifosfamida deve ser administrada com hidratação oral ou parenteral vigorosa.

A ifosfamida deve ser usada com cautela, se for o caso, em pacientes com infecções ativas do trato urinário.

Cardiotoxicidade

As manifestações de cardiotoxicidade relatadas com o tratamento com ifosfamida incluem:

- Arritmias supraventriculares ou ventriculares, incluindo taquicardia atrial/supraventricular, fibrilação atrial, taquicardia ventricular sem pulso
- Diminuição da voltagem do QRS e alterações do segmento ST ou da onda T
- Cardiomiopatia tóxica levando a insuficiência cardíaca com congestão e hipotensão
- Derrame pericárdico, pericardite fibrinosa e fibrose epicárdica

Foi relatado resultado fatal de cardiotoxicidade associada à ifosfamida.

O risco de desenvolver efeitos cardiotóxicos é dose-dependente. Está aumentada em pacientes com tratamento prévio ou concomitante com outros agentes cardiotóxicos ou radiação da região cardíaca e, possivelmente, insuficiência renal.

Deve-se ter cuidado especial quando a ifosfamida é usada em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade e em pacientes com doença cardíaca preexistente.

Toxicidade Pulmonar

Pneumonite intersticial, fibrose pulmonar e outras formas de toxicidade pulmonar foram relatadas com o tratamento com ifosfamida. Também foi relatada toxicidade pulmonar levando a insuficiência respiratória, bem como desfecho fatal. Monitorar sinais e sintomas de toxicidade pulmonar e tratar conforme indicação clínica.

Malignidades Secundárias

O tratamento com ifosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores como sequelas tardias. O risco de alterações mielodisplásicas, algumas evoluindo para leucemias agudas, é

aumentou. Outras malignidades relatadas após o uso de ifosfamida ou regimes com ifosfamida incluem linfoma, câncer de tireoide e sarcomas.

A malignidade secundária pode se desenvolver vários anos após a interrupção da quimioterapia.

Doença Hepática Venoso-Oclusiva

Doença hepática venoso-oclusiva foi relatada com quimioterapia que incluiu ifosfamida.

Gravidez

A ifosfamida pode causar danos ao feto quando administrada a mulheres grávidas. Retardo do crescimento fetal e anemia neonatal foram relatados após a exposição a regimes de quimioterapia contendo ifosfamida durante a gravidez. A ifosfamida é genotóxica e mutagênica em células germinativas masculinas e femininas. Efeitos embriotóxicos e teratogênicos foram observados em camundongos, ratos e coelhos em doses de 0,05 a 0,075 vezes a dose humana.

As mulheres não devem engravidar e os homens não devem ter filhos durante o tratamento com ifosfamida. Além disso, os homens não devem ter filhos por até 6 meses após o término da terapia. Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento ou após o tratamento, a paciente deve ser informada sobre o risco potencial para o feto [consulte Uso em Populações Específicas (8.1)].

Efeitos na Fertilidade

A ifosfamida interfere na oogênese e na espermatogênese. Amenorreia, azoospermia e esterilidade em ambos os sexos foram relatadas. O desenvolvimento da esterilidade parece depender da dose de ifosfamida, duração da terapia e estado da função gonadal no momento do tratamento. A esterilidade pode ser irreversível em alguns pacientes.

Pacientes do sexo feminino

Amenorreia foi relatada em pacientes tratados com ifosfamida. O risco de amenorreia permanente induzida por quimioterapia aumenta com a idade. Pacientes pediátricos tratados com ifosfamida durante a pré-puberdade podem não conceber e aqueles que mantêm a função ovariana após completar o tratamento apresentam risco aumentado de desenvolver menopausa prematura.

Pacientes do sexo masculino

Homens tratados com ifosfamida podem desenvolver oligospermia ou azoospermia. Pacientes pediátricos tratados com ifosfamida durante a pré-puberdade podem não desenvolver características sexuais secundárias normalmente, mas podem ter oligospermia ou azoospermia. A azoospermia pode ser reversível em alguns pacientes, embora a reversibilidade possa não ocorrer por vários anos após a interrupção da terapia. A função sexual e a libido geralmente não são prejudicadas nesses pacientes. Algum grau de atrofia testicular pode ocorrer. Pacientes tratados com ifosfamida tiveram filhos subsequentemente.

Reações anafiláticas/anafilactóides e sensibilidade cruzada

Reações anafiláticas/anafilactóides foram relatadas em associação com ifosfamida. Foi relatada sensibilidade cruzada entre agentes citotóxicos de oxazafosforina.

Prejuízo da cicatrização de feridas

A ifosfamida pode interferir na cicatrização normal de feridas.

Enfermagem

A ifosfamida é excretada no leite materno. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com ifosfamida [ver Uso em populações específicas (8.3)].

Reações adversas

Reações Adversas de Ensaios Clínicos

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. As reações adversas e frequências abaixo são baseadas em 30 publicações que descrevem a experiência clínica com a administração fracionada de ifosfamida como monoterapia com uma dose total de 4 a 12 g/m² por curso.

Classe de Sistema de Órgãos (SOC)	Reação adversa	Porcentagem (Razão)
-----------------------------------	----------------	---------------------

*Os seguintes termos de reação adversa foram relatados para leucopenia: neutropenia, granulocitopenia, linfopenia e pancitopenia. Para febre neutropênica, veja abaixo.

†A categoria de frequência de leucopenia é baseada na frequência de leucopenia < 3 x 10³/μL [42,5% (150/353) não mostrado na tabela] e < 1 x 10³/μL; uma razão percentual relevante não pode ser calculada para os dados agrupados e, portanto, a categoria de frequência conservadora de "Muito comum" foi incluída na tabela.

‡A trombocitopenia também pode ser complicada por sangramento. Sangramento com desfecho fatal foi relatado. §A frequência de trombocitopenia é baseada na frequência de trombocitopenia < 100 x 10³/μL [12,2% (24/196) não mostrado na tabela] e < 50 x 10³/μL; uma razão percentual relevante não pode ser calculada a partir dos dados agrupados e, portanto, a frequência conservadora de "Muito comum" foi incluída na tabela.

¶Inclui casos relatados como anemia e diminuição da hemoglobina/hematócrito.

#Encefalopatia com coma e morte tem sido relatada.

°A toxicidade do sistema nervoso central foi relatada como manifestando-se pelos seguintes sinais e sintomas:

Comportamento anormal, Afetar labilidade Agressão, Agitação, Ansiedade, Afasia, Astenia, Ataxia, Síndrome cerebelar, Deficiência da função cerebral, Distúrbio cognitivo, Coma, Estado de confusão, Convulsões, Disfunção do nervo craniano, Estado deprimido de consciência, Depressão, Desorientação, Tonturas, Eletroencefalograma anormal, Encefalopatia, Afeto plano, Alucinações, Cefaleia, Ideação, Letargia, Comprometimento da memória, Alteração do humor, Disfunção motora, Espasmos musculares, Mioclonia, Perda progressiva dos reflexos do tronco cerebral, Reação psicótica, Inquietação, Sonolência, Tremor, Incontinência urinária.

♠A cardiotoxicidade foi relatada como insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, edema pulmonar. O resultado fatal foi relatado

• Hipotensão levando a choque e desfecho fatal foi relatada. è

Hepatotoxicidade foi relatada como aumento das enzimas hepáticas, ou seja, alanina aminotransferase sérica, aspartato aminotransferase sérica, fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase e lactato desidrogenase, aumento da bilirrubina, icterícia, síndrome hepatorenal.

♣A frequência da cistite hemorrágica é estimada com base na frequência da hematúria. Os sintomas relatados de cistite hemorrágica incluíram disúria e polaciúria. Veja também Reações Adversas Pós-Comercialização (6.2).

♠A disfunção renal foi relatada como manifestando-se como: Insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda, insuficiência renal irreversível; foram relatados desfechos fatais), Creatinina sérica aumentada, BUN aumentada, Depuração de creatinina diminuída, Acidose metabólica, Anúria, Oligúria, Glicosúria, Hiponatremia, Uremia, depuração de creatinina aumentada. Dano estrutural renal foi relatado como manifestando-se como: Necrose tubular aguda, dano do parênquima renal, Enzimúria, Cilindrúria, Proteinúria.

ŸInclui casos relatados como flebite e irritação das paredes venosas.

£Frequência de febre neutropênica: Inclui casos relatados como febre granulocitopênica.

INFECÇÕES E INFESTAÇÕES	Infecção	9,9% (112/1128)
DISTÚRBIOS DO SISTEMA LINFÁTICO E DO SANGUE	Leucopenia*(algum)	- †
	Leucopenia < 1 x 10 ³ /μL	43,5% (267/614)
	Trombocitopenia‡(algum)	- - §
	Trombocitopenia . 50 x 10 ³ /μL	4,8% (35/729)
	Anemia¶	37,9% (202/533)
TRANSTORNOS DO METABOLISMO E DA NUTRIÇÃO	Anorexia	1,1% (15/1317)
DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO	Sistema nervoso central toxicidade#,°	15,4% (154/1001)
	Neuropatia periférica	0,4% (5/1317)
DISTÚRBIOS CARDÍACOS	Cardiotoxicidades	0,5% (7/1317)
DISTÚRBIOS VASCULARES	Hipotensãoouma	0,3% (4/1317)
PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS	Náusea/Vômito	46,8% (443/964)
	Diarréia	0,7% (9/1317)
	Estomatite	0,3%

		(4/1317)
TRANSTORNOS HEPATOBILIARES	Hepatotoxicidade ^e	1,8% (22/1190)
TRANSTORNOS DA PELE E TECIDOS SUBCUTÂNEOS	Alopecia	89,6% (540/603)
	Dermatite	0,08% (1/1317)
	Erupção papular	0,08% (1/1317)
DISTÚRBIOS RENAIS E URINÁRIOS	Cistite hemorrágica	- ^đ
	Hematúria	
	- sem mesna	44,1% (282/640)
	- com mesna	21,3% (33/155)
	Macrohematúria	
	- sem mesna	11,1% (66/594)
	- com mesna	5,2% (5/97)
	Disfunção renal ^o	--
	Danos estruturais renais	--
TRANSTORNOS GERAIS E SITE ADMINISTRATIVO CONDIÇÕES	Flebite ^y	2,8% (37/1317)
	Febre neutropénica ^æ	1% (13/1317)
	Fadiga	0,3% (4/1317)
	Mal-estar	Incapaz de calcular

Experiência pós-marketing

As seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização, listadas pela Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA (SOC), depois pelo Termo Preferido em ordem de gravidade, quando possível. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

INFECÇÕES E INFESTAÇÕES:

As seguintes manifestações foram associadas à mielossupressão e imunossupressão causadas pela ifosfamida: aumento do risco e gravidade das infecções†, pneumonias†, sepse e choque séptico (incluindo desfechos fatais), bem como reativação de infecções latentes, incluindo hepatite viral†, Pneumocystis jirovecii†, herpes zoster, Strongyloides, leucoencefalopatia multifocal progressiva†, e outras infecções virais e fúngicas.

†A imunossupressão grave levou a infecções graves, às vezes fatais.

NEOPLASIAS, BENIGNAS E MALIGNAS E NÃO ESPECIFICADAS (INCLUÍDOS CISTOS E PÓLIPOS):

Como malignidade secundária relacionada ao tratamento*, Leucemia aguda*(Leucemia mielóide aguda)*, Leucemia promielocítica aguda*, Leucemia linfocítica aguda*, Síndrome mielodisplásica, Linfoma (linfoma não Hodgkin), Sarcomas*, Carcinoma de células renais, Câncer de tireoide

DISTÚRBIOS DO SISTEMA LINFÁTICO E DO SANGUE:

Hematotoxicidade*, Mielossupressão manifestada como falência da medula óssea, agranulocitose; Aplasia da medula óssea febril; Coagulação intravascular disseminada, síndrome hemolítico-urêmica, anemia hemolítica, anemia neonatal, metemoglobinemia

DISTÚRBIOS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO:

Angioedema*, Reação anafilática, Imunossupressão, Urticária, Reação de hipersensibilidade

DISTÚRBIOS ENDÓCRINO:

Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)

TRANSTORNOS DO METABOLISMO E DA NUTRIÇÃO:

Síndrome de lise tumoral, acidose metabólica, hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperglicemia, polidipsia

DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS:

Ataque de pânico, catatonia, mania, paranóia, delírio, delírio, bradifrenia, mutismo, alteração do estado mental, ecolalia, logorreia, perseveração, amnésia

DISTÚRBIOS DO SISTEMA NERVOSO:

Convulsão*, Status epilepticus (convulsivo e não convulsivo), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, Leucoencefalopatia, Distúrbio extrapiramidal, Asterixis, Distúrbio do movimento, Polineuropatia, Disestesia, Hipotesia, Parestesia, Neuralgia, Distúrbio da marcha, Incontinência fecal, Disartria

DISTÚRBIOS OCULARES:

Deficiência visual, visão turva, conjuntivite, irritação ocular

TRANSTORNOS DO ORELHA E LABIRINTO:

Surdez, Hipoacusia, Vertigem, Zumbido

DISTÚRBIOS CARDÍACOS:

Cardiotoxicidade*, Paragem cardíaca*, Fibrilação ventricular*, Taquicardia ventricular*, Choque cardiogênico*, Infarto do miocárdio*, Insuficiência cardíaca*, Bloqueio de ramo esquerdo, Bloqueio de ramo direito, Derrame pericárdico, Hemorragia miocárdica, Angina pectoris, Insuficiência ventricular esquerda, Cardiomiopatia*, Cardiomiopatia congestiva, Miocardite*, Arritmia*, Pericardite, Fibrilação atrial, Flutter atrial, Bradicardia, Extrassístoles supraventriculares, Contrações atriais prematuras, Extrassístoles ventriculares, Depressão miocárdica, Palpitações, Fração de ejeção diminuída*, Segmento ST anormal do eletrocardiograma, Inversão da onda T do eletrocardiograma, Complexo QRS do eletrocardiograma anormal

DISTÚRBIOS VASCULARES:

Embolia pulmonar, Trombose venosa profunda, Síndrome de extravasamento capilar, Vasculite, Hipertensão, Rubor, Pressão arterial diminuída

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS, TORÁDICOS E MEDIASTINAIS:

Parada respiratória*, Síndrome da insuficiência respiratória aguda*, Hipertensão pulmonar*, Doença pulmonar intersticial*como manifestado por fibrose pulmonar*, Alveolite alérgica, Pneumonite intersticial, Pneumonite*, Edema pulmonar*, Derrame pleural, Broncoespasmo, Dispneia, Hipóxia, Tosse

PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS:

Cecite, colite, enterocolite, pancreatite, íleo, hemorragia gastrointestinal, ulceração da mucosa, constipação, dor abdominal, hipersecreção salivar

DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES:

Insuficiência hepática*, Hepatite fulminante*, Doença hepática veno-oclusiva, Trombose da veia porta, Hepatite citolítica, Colestase

DISTÚRBIOS DA PELE E DO TECIDO SUBCUTÂNEO:

Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, dermatite de recordação de radiação, necrose da pele, edema facial, petéquias, erupção cutânea macular, erupção cutânea, prurido, eritema, hiperpigmentação da pele, hiperidrose, distúrbio ungueal

TRANSTORNO MUSCULOESQUELÉTICO E DO TECIDO CONJUNTIVO:

Rabdomiólise, Osteomalácia, Raquitismo, Retardo do crescimento, Mialgia, Artralgia, Dor nas extremidades, Espasmos musculares

DISTÚRBIOS RENAIIS E URINÁRIOS:

Síndrome de Fanconi, nefrite tubulointersticial, diabetes insípido nefrogênico, fosfatúria, aminoacidúria, poliúria, enurese, sensação de urina residual

Resultados fatais de insuficiência renal aguda e crônica foram documentados.

DISTÚRBIOS DO SISTEMA REPRODUTIVO E DA MAMA:

Infertilidade, Insuficiência ovariana, Menopausa prematura, Amenorreia, Distúrbio ovariano, Distúrbio da ovulação, Azoospermia, Oligospermia, Prejuízo da espermatogênese, Diminuição do estrogênio no sangue, Aumento da gonadotrofina no sangue

TRANSTORNOS CONGÊNITOS, FAMILIARES E GENÉTICOS:

Retardo do crescimento fetal

TRANSTORNOS GERAIS E CONDIÇÕES ADMINISTRATIVAS DO LOCAL:

Insuficiência de múltiplos órgãos*, Deterioração física geral, Reações no local de injeção/infusão incluindo inchaço, inflamação, dor, eritema, sensibilidade, prurido; Dor no peito, Edema, Inflamação da mucosa, Dor, Pirexia, Calafrios

* Incluindo resultados fatais

Interações medicamentosas

A ifosfamida é um substrato para CYP3A4 e CYP2B6.

Indutores de CYP3A4

Indutores do CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, rifampicina, Erva de São João) podem aumentar o metabolismo da ifosfamida para seus metabólitos alquilantes ativos. Os indutores do CYP3A4 podem aumentar a formação do metabólito neurotóxico/nefrotóxico da ifosfamida, o cloroacetaldeído. Monitore de perto os pacientes que tomam ifosfamida com indutores do CYP3A4 quanto a toxicidades e considere o ajuste da dose.

Inibidores de CYP3A4

Os inibidores do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, sorafenibe, aprepitanto, fosaprepitanto, toranja, suco de toranja) podem diminuir o metabolismo da ifosfamida para seus metabólitos alquilantes ativos, talvez diminuindo a eficácia do tratamento com ifosfamida. Os inibidores do CYP 3A4 também podem diminuir a formação de um metabólito neurotóxico/nefrotóxico da ifosfamida, o cloroacetaldeído.

USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

Gravidez

Gravidez Categoria D.

[Consulte Advertências e Precauções (5.8).]

A ifosfamida pode causar danos ao feto quando administrada a mulheres grávidas. Retardo do crescimento fetal e anemia neonatal foram relatados após a exposição a regimes de quimioterapia contendo ifosfamida durante a gravidez.

Estudos em animais indicam que a ifosfamida é capaz de causar mutações genéticas e danos cromossômicos in vivo. Em camundongos prenhes, as reabsorções aumentaram e as anomalias estavam presentes no dia 19 após uma dose de 30 mg/m² dose de ifosfamida foi administrada no dia 11 de gestação. Efeitos embrio-letais foram observados em ratos após a administração de 54 mg/m² doses de ifosfamida do 6° ao 15° dia de gestação e efeitos embriotóxicos foram aparentes após as mães receberem 18 mg/m² doses durante o mesmo período de dosagem. A ifosfamida é embriotóxica para coelhos recebendo 88 mg/m²/dia doses do 6° ao 18° dia após o acasalamento. O número de anomalias também aumentou significativamente em relação ao grupo controle.

As mulheres não devem engravidar e os homens não devem ter filhos durante o tratamento com ifosfamida. Além disso, os homens não devem ter filhos por até 6 meses após o término da terapia. Se este medicamento for usado durante a gravidez, ou se a paciente engravidar enquanto estiver tomando este medicamento ou após o tratamento, a paciente deve ser informada do risco potencial para o feto.

Mães que amamentam

A ifosfamida é excretada no leite materno. Devido ao potencial de eventos adversos graves e à tumorigenicidade demonstrada para a ifosfamida em estudos com animais, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com ifosfamida.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa.

Um estudo de pacientes de 40 a 71 anos indicou que a meia-vida de eliminação parece aumentar com o avançar da idade.**ver Farmacocinética (12.3)**. Este aparente aumento na meia-vida parece estar relacionado ao aumento do volume de distribuição da ifosfamida com a idade. Não foram relatadas alterações significativas na depuração plasmática total ou na depuração renal ou não renal com a idade.

A ifosfamida e seus metabólitos são substancialmente excretados pelos rins, e o risco de reações tóxicas a este medicamento pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Como os pacientes idosos são mais propensos a ter função renal diminuída, deve-se ter cuidado na seleção da dose e pode ser útil monitorar a função renal.

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal

Nenhum estudo formal foi realizado em pacientes com insuficiência renal. A ifosfamida e seus metabólitos são excretados pelos rins e podem se acumular no plasma com função renal diminuída. Pacientes com insuficiência renal devem ser cuidadosamente monitorados quanto à toxicidade e a redução da dose pode ser considerada. A ifosfamida e seus metabólitos são dialisáveis.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Nenhum estudo formal foi realizado em pacientes com insuficiência hepática. A ifosfamida é extensamente metabolizada no fígado e forma metabólitos eficazes e tóxicos. A ifosfamida deve ser administrada com cautela a pacientes com insuficiência hepática.

Superdosagem

Nenhum antídoto específico para a ifosfamida é conhecido.

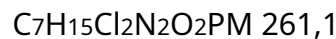
Os doentes que recebem uma sobredosagem devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de toxicidades. As consequências graves da superdosagem incluem manifestações de toxicidade dose-dependente, como toxicidade do SNC, nefrotoxicidade, mielossupressão e mucosite.**veja Advertências e Precauções (5)**].

O manejo da superdosagem inclui medidas gerais de suporte para sustentar o paciente durante qualquer período de toxicidade que possa ocorrer, incluindo tratamento apropriado de última geração para qualquer infecção concomitante, mielossupressão ou outra toxicidade. A ifosfamida, bem como os metabólitos da ifosfamida, são dialisáveis.

A profilaxia da cistite com mesna pode ser útil na prevenção ou limitação dos efeitos urotóxicos com superdosagem.

Descrição da injeção de ifosfamida e mesna

Injeção de ifosfamida, frascos de dose única para administração por infusão intravenosa contêm 1 grama ou 3 gramas de ifosfamida estéril, USP. O frasco de 1 grama também contém 69 mg de fosfato de sódio monobásico monohidratado, USP, 21,3 mg de fosfato de sódio dibásico anidro, USP e água para injeção, USP, qs. O frasco de 3 gramas também contém 207 mg de fosfato de sódio monobásico monohidratado, USP, 63,9 mg de fosfato de sódio dibásico anidro, USP e água para injeção, USP, qs. A ifosfamida é um agente quimioterápico quimicamente relacionado às mostardas nitrogenadas e um análogo sintético da ciclofosfamida. Ifosfamida é 2-óxido de 3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetra-hidro-2H-1,3,2-oxazafosforina. Sua fórmula estrutural é:



Injeção de Ifosfamida e Mesna - Farmacologia Clínica

Mecanismo de ação

A ifosfamida é uma pró-droga que requer ativação metabólica pelas isoenzimas hepáticas do citocromo P450 para exercer sua atividade citotóxica. A ativação ocorre por hidroxilação no átomo de carbono do anel formando o intermediário instável 4-hidroxiifosfamida e seu aldo tautômero de anel aberto, que se decompõe para produzir o composto citotóxico e urotóxico acroleína e uma mostarda de isofosforamida alquilante, bem como vários outros produtos não tóxicos. O mecanismo de ação exato da ifosfamida não foi determinado, mas sua ação citotóxica é principalmente através de ligações cruzadas de DNA causadas pela alquilação pela mostarda de isofosforamida nas posições N-7 da guanina. A formação de ligações cruzadas inter e intrafitas no DNA resulta em morte celular.

Farmacocinética

A ifosfamida apresenta farmacocinética dependente da dose em humanos. Em doses únicas de 3,8 a 5 g/m², as concentrações plasmáticas decaem bifásicamente e a meia-vida média de eliminação terminal é de cerca de 15 horas. Em doses de 1,6 a 2,4 g/m²/dia, o decaimento do plasma é monoexponencial e a meia-vida de eliminação terminal é de cerca de 7 horas.

A ifosfamida exibe farmacocinética dependente do tempo em humanos. Após administração intravenosa de 1,5 g/m² mais de 0,5 horas uma vez ao dia por 5 dias para 15 pacientes com doença neoplásica, ocorreu uma diminuição na meia-vida de eliminação mediana de 7,2 horas no Dia 1 para 4,6 horas no Dia 5 com um aumento concomitante na depuração mediana de 66 mL/min no Dia 1 para 115 mL/min no Dia 5. Não houve alteração significativa no volume de distribuição no Dia 5 em comparação com o Dia 1.

Distribuição

O volume de distribuição da ifosfamida (V_d) aproxima-se do volume total de água corporal, sugerindo que a distribuição ocorre com mínima ligação ao tecido. Após administração intravenosa de 1,5

A ifosfamida é administrada em doses de 0,5 g/m² mais de uma vez ao dia por 5 dias para 15 pacientes com doença neoplásica, o Vd mediano de ifosfamida foi de 0,64 L/kg no Dia 1 e 0,72 L/kg no Dia 5. A ifosfamida mostra pouca ligação às proteínas plasmáticas. A ifosfamida e seus metabólitos ativos são amplamente ligados aos glóbulos vermelhos. A ifosfamida não é um substrato para a glicoproteína P.

Metabolismo

A ifosfamida é extensivamente metabolizada em humanos através de duas vias metabólicas: oxidação do anel ("ativação") para formar o metabólito ativo, 4-hidroxi-ifosfamida e oxidação da cadeia lateral para formar os metabólitos inativos, 3-decloro-etilifosfamida ou 2-decloroetilifosfamida com liberação do metabólito tóxico, cloroacetaldeído. Pequenas quantidades (nmol/mL) de mostarda ifosfamida e 4-hidroxiifosfamida são detectáveis no plasma humano. O metabolismo da ifosfamida é necessário para a geração das espécies biologicamente ativas e, embora o metabolismo seja extenso, também é bastante variável entre os pacientes.

Excreção

Após administração de doses de 5 g/m² de ifosfamida marcada com C, de 70% a 86% da radioatividade administrada foi recuperada na urina como metabólitos, com cerca de 61% da dose excretada como composto original. Em doses de 1,6 a 2,4 g/m² apenas 12% a 18% da dose foi excretada na urina como droga inalterada em 72 horas. Dois diferentes derivados decloroetilados de ifosfamida, 4-carboxifosfamida, ácido tiodiacético e cisteína conjugados de ácido cloroacético foram identificados como os principais metabólitos urinários de ifosfamida em humanos e apenas pequenas quantidades de 4-hidroxiifosfamida e acroleína estão presentes.

Pediatria

A análise farmacocinética da população foi realizada em dados plasmáticos de 32 pacientes pediátricos com várias doenças malignas com idades entre 1 e 18 anos. Os pacientes receberam um total de 45 cursos de ifosfamida em doses de 1,2, 2 e 3 g/m² administrado por via intravenosa durante 1 ou 3 horas em 1, 2 ou 3 dias. As estimativas populacionais médias \pm erro padrão para a depuração inicial e o volume de distribuição de ifosfamida foram $2,4 \pm 0,33$ L/h/m² e $21 \pm 1,6$ L/m² com uma variabilidade interindividual de 43% e 32%, respectivamente.

Efeito da Idade

Um estudo de 20 pacientes entre 40 e 71 anos de idade recebendo 1,5 g/m² de ifosfamida diariamente por 3 ou 5 dias indicou que a meia-vida de eliminação parece aumentar com a idade. O aumento da meia-vida de eliminação parece estar relacionado ao aumento do volume de distribuição da ifosfamida com a idade. Não foram relatadas alterações significativas na depuração plasmática total ou na depuração renal com a idade.

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, Mutagênese, Prejuízo da Fertilidade

A ifosfamida demonstrou ser carcinogênica em ratos quando administrada por injeção intraperitoneal a 6 mg/kg (37 mg/m², ou cerca de 3% da dose humana diária em mg/m²base) 3 vezes por semana durante 52 semanas. Ratas fêmeas tiveram uma incidência significativamente maior de leiomiossarcomas uterinos e fibroadenomas mamários do que os controles de veículo.

O potencial mutagênico da ifosfamida foi documentado em sistemas bacterianos in vitro e células de mamíferos in vivo. In vivo, a ifosfamida induziu efeitos mutagênicos em camundongos e células germinativas de *Drosophila melanogaster*, e induziu um aumento significativo de mutações letais dominantes em camundongos machos, bem como mutações letais recessivas ligadas ao sexo em *Drosophila*.

A ifosfamida foi administrada a cães beagle machos e fêmeas em doses de 1 ou 4,64 mg/kg/dia (20 ou 93 mg/m²) por via oral 6 dias por semana durante 26 semanas. Cães machos a 4,64 mg/kg (cerca de 7,7% da dose clínica diária em uma dose de mg/m²base) apresentavam atrofia testicular com degeneração do epitélio tubular seminífero. Em um segundo estudo, ratos machos e fêmeas receberam 0, 25, 50 ou 100 mg/kg (0, 150, 300 ou 600 mg/m²) ifosfamida por via intraperitoneal uma vez a cada 3 semanas durante 6 meses. A diminuição da espermatogênese foi observada na maioria dos ratos machos que receberam 100 mg/kg (cerca de metade da dose clínica diária em uma dose de mg/m²base).

Estudos clínicos

Pacientes com câncer testicular refratário (n = 59) receberam uma combinação de ifosfamida, cisplatina e etoposídeo (VePesid®) ou vimblastina (VIP) como terapia de terceira linha ou posterior. A seleção de etoposídeo ou vinblastina ("V" no regime VIP) foi guiada pelo efeito terapêutico alcançado com os regimes anteriores. A contribuição da ifosfamida para a combinação VIP foi determinada em pacientes tratados com cisplatina-etoposido antes de ifosfamida-cisplatina-etoposido ou naqueles que receberam cisplatina-vinblastina antes de ifosfamida-cisplatina-vinblastina.

Um total de 59 pacientes recebeu um regime de resgate de terceira linha que consistia em ifosfamida 1,2 g/m²/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5, cisplatina 20 mg/m²/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5, e etoposídeo 75 mg/m²/dia por via intravenosa nos dias 1 a 5 ou vinblastina 0,22 mg/kg por via intravenosa no dia 1. Os resultados de eficácia com o regime VIP foram comparados com dados agrupados de seis ensaios de fase II com agente único realizados entre agosto de 1980 e outubro de 1985, incluindo um total de 90 pacientes dos quais 65 foram elegíveis como controles deste estudo. Vinte e três pacientes no regime VIP ficaram livres da doença com VIP sozinho ou VIP mais cirurgia, enquanto um único paciente no grupo de controle histórico obteve resposta completa. O tempo médio de sobrevida excedeu dois anos no grupo VIP versus menos de um ano no grupo controle. Performance status ≥ 80, carcinoma embrionário e doença mínima foram fatores prognósticos favoráveis para a sobrevida. Em todas as categorias de prognóstico, a diferença entre controles VIP e históricos permaneceu altamente significativa.

Tabela 1. Resultados de Eficácia

*Testes Gehan-Breslow e Mantel-Cox

	Número. (%) de pacientes
--	--------------------------

	VIP	Ao controle	valor p
Total de pacientes	59 (100)	65 (100)	
Livre de doenças	23 (39)	1 (2)	< 0,001
Quimioterapia sozinha	15 (25)	1 (2)	< 0,001
Quimioterapia mais cirurgia	8 (14)	0	
Resposta geral	32 (54)	2 (3)	< 0,001
Tempo para progressão (semanas)			
Mediana	19	4	< 0,001*
Variar	1 a 205+	1 a 29	
Intervalo livre de doença (semanas)			
Mediana	114	29	
Variar	13 a 205+	--	
Sobrevivência (semanas)			
Mediana	53	10	< 0,001*
Variar	1 a 205+	1 a 123+	

Em um estudo, 50 pacientes totalmente avaliáveis com câncer testicular de células germinativas foram tratados com ifosfamida em combinação com cisplatina e vimblastina ou etoposídeo após falha (47 de 50 pacientes) em pelo menos dois regimes de quimioterapia anteriores consistindo de cisplatina/vinblastina/bleomicina, (PVB), cisplatina/vinblastina/actinomicina D/bleomicina/ciclofosfamida, (VAB6), ou a combinação de cisplatina e etoposídeo. Os pacientes foram selecionados para sensibilidade à cisplatina remanescente porque haviam respondido anteriormente a um regime contendo cisplatina e não progrediram durante o regime contendo cisplatina ou dentro de 3 semanas após a interrupção. Os pacientes serviram como seu próprio controle com base na premissa de que respostas completas de longo prazo não poderiam ser alcançadas pelo retratamento com um regime ao qual eles haviam respondido anteriormente e posteriormente recaídos.

Dez dos 50 pacientes totalmente avaliáveis ainda estavam vivos 2 a 5 anos após o tratamento. Quatro dos 10 sobreviventes de longo prazo ficaram livres de câncer por ressecção cirúrgica após o tratamento com o regime de ifosfamida; a sobrevida mediana para todo o grupo de 50 pacientes totalmente avaliáveis foi de 53 semanas.

REFERÊNCIAS

1. Alerta NIOSH: Prevenção de exposições ocupacionais a antineoplásicos e outras drogas perigosas em ambientes de saúde. 2004. Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, Serviço de Saúde Pública, Centros para Controle e Prevenção de Doenças, Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional, Publicação DHHS (NIOSH) No. 2004-165.
2. Manual Técnico da OSHA, TED 1-0.15A, Seção VI: Capítulo 2. Controlando a exposição ocupacional a drogas perigosas. OSHA, 1999.http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde. Diretrizes ASHP sobre o manuseio de drogas perigosas. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (eds.) 2005. Diretrizes de quimioterapia e bioterapia e recomendações para a prática. (2nded.) Pittsburgh, PA: Sociedade de Enfermagem Oncológica.

Como é fornecido/armazenamento e manuseio

A injeção de ifosfamida está disponível da seguinte forma:

Número NDC	Conteúdo	Pacote
0703-3427-11	1g/20ml	Embalado individualmente
0703-3429-11	3g/60ml	Embalado individualmente

A injeção de ifosfamida está disponível em conjunto com a injeção de mesna como um kit de administração da seguinte forma:

Kit de administração	
Número NDC	tamanho do pacote
0703-4116-48	Kit de administração 10 frascos de ifosfamida 1 g/20 mL e 10 frascos de mesna 1 g/10 mL
0703-4106-48	Kit de administração 2 frascos de ifosfamida 3 g/60 mL e 6 frascos de mesna 1 g/10 mL
0703-4100-48	Kit de administração 5 frascos ifosfamida 1 g/20 mL e 3 frascos mesna 1 g/10 mL

ARMAZENAR

Injeção de Ifosfamida: Armazenar de 2° a 8°C (36° a 46°F).

Injeção de Mesna: Armazenar de 2° a 30°C (36° a 86°F).

Tenha cuidado ao manusear a injeção de ifosfamida. O manuseio e a preparação da injeção de ifosfamida devem estar sempre de acordo com as diretrizes atuais sobre manuseio seguro de agentes citotóxicos. Várias diretrizes sobre este assunto foram publicadas.¹⁻⁴ Podem ocorrer reações cutâneas associadas à exposição acidental à injeção de ifosfamida. Para minimizar o risco de exposição dérmica, sempre use luvas impermeáveis ao manusear frascos e soluções contendo injeção de ifosfamida. Se a solução de ifosfamida entrar em contato com a pele ou mucosa, lave imediatamente a pele com água e sabão ou enxágue a mucosa com água em abundância.

Informações de Aconselhamento do Paciente

Informe os pacientes sobre os riscos associados ao uso de ifosfamida, bem como o plano de monitoramento regular do sangue durante a terapia.

Informar especificamente os pacientes sobre o seguinte:

- O tratamento com ifosfamida pode causar mielossupressão que pode ser grave e levar a um resultado fatal. A supressão significativa das respostas imunes também pode ocorrer, o que pode levar a infecções graves. As infecções latentes podem ser reativadas. Os pacientes devem relatar febre ou outros sintomas de infecção.
- O risco de sangramento e anemia.
- O risco de toxicidade do SNC e outros efeitos neurotóxicos com resultado fatal.
- O risco de toxicidade da bexiga e dos rins. Os pacientes devem estar cientes da necessidade de aumentar a ingestão de líquidos e micções frequentes para evitar o acúmulo na bexiga.
- O risco de cardiotoxicidade e resultado fatal. Os pacientes devem relatar doença cardíaca preexistente.
- O risco de toxicidade pulmonar levando a insuficiência respiratória com resultado fatal.
- O risco de malignidades secundárias devido à terapia.
- O risco de doença hepática veno-oclusiva.
- O risco potencial para um feto se uma paciente engravidar ou conceber uma criança durante a terapia e por até 6 meses após a terapia. Métodos eficazes de contracepção devem ser usados durante a terapia e por até 6 meses após a terapia.
- O potencial para reações adversas graves e tumorigenicidade quando as crianças são amamentadas durante a terapia.
- O risco de amenorréia, menopausa prematura e esterilidade.
- O risco de alopecia, cicatrização de feridas e outros distúrbios graves da pele e do tecido subcutâneo.

- A terapia pode causar distúrbios gastrointestinais e o álcool pode aumentar as náuseas e vômitos.
- O risco de estomatite e a importância de uma higiene oral adequada.
- O risco de distúrbios oculares, como deficiência visual, visão turva e irritação ocular.
- O risco de distúrbios do ouvido e do labirinto, como surdez, vertigem e zumbido.

Rev. B 7/2012

Teva Parenteral Medicines, Inc.

Irvine, CA 92618

PAINEL DE EXIBIÇÃO PRINCIPAL, Parte 1 de 2

PAINEL DE EXIBIÇÃO PRINCIPAL, parte 2 de 2

Kit de injeção de ifosfamida e Mesna (10 e 10) Texto

NDC 0703-4116-48 Rx somente

Injeção de IFOSFAMIDA

1g/20ml

(50 mg/mL)

Frasco de Dose Única **Agente citotóxico**

Estétil

10 frascos de 20

mL REFRIGERADO

Injeção de Mesna

1g/10ml

(100 mg/mL)

Frasco de Dose Múltipla

Estétil

10 frascos de 10 mL

TEVA

PAINEL DE EXIBIÇÃO PRINCIPAL, parte 1 de 2

PAINEL DE EXIBIÇÃO PRINCIPAL, parte 2 de 2

Kit de injeção de ifosfamida e Mesna (2 e 6) Texto

NDC 0703-4106-48 Rx somente

Injeção de IFOSFAMIDA

3g/60ml

Frasco de Dose Única (50 mg/mL) **Agente citotóxico**

Estéril

REFRIGERAR

2 frascos de 60 mL

Injeção de Mesna

1g/10ml

(100 mg/mL)

Frasco de Dose Múltipla

Estéril

6 frascos de 10 mL

TEVA

Painel de exibição principal, parte 1 de 2

Painel de exibição principal, parte 2 de 2

Kit de injeção de ifosfamida e Mesna (5 e 3) Texto

NDC 0703-4100-48 Rx apenas

Injeção de IFOSFAMIDA**1g/20ml**

(50 mg/mL)

Frasco de Dose Única

Estéril Agente citotóxico**5 frascos de 20 mL REFRIGERADO****Injeção de Mesna****1g/10ml**

(100 mg/mL)

Frasco de Dose Múltipla

Estéril**3 x frascos de 10 mL****TEVA**

IFOSFAMIDA E MESNA			
kit ifosfamida e mesna			
informação do produto			
Tipo de Produto	RÓTULO DE MEDICAMENTO DE PRESCRIÇÃO HUMANA	Código do item (Fonte)	NDC:0703-4116
Embalagem			
# Código do item	Descrição do pacote		
1	NDC:0703-4116-48		1 KIT em 1 CAIXA
Quantidade de peças			
Quantidade do pacote de peças			Quantidade total do produto
#			
Papel 1	FRASCO, DOSE ÚNICA 1		10ml
Papel 1	FRASCO, MULTI-DOSE 2		10ml
Parte 1 de 2			
IFOSFAMIDA			
injeção de ifosfamida			

informação do produto			
Código do item (Fonte)	NDC:0703-3407		
Via de administração	INTRAVENOSO	Cronograma DEA	

Ingrediente Ativo/Porção Ativa		
Nome do ingrediente	Base de Força	Força
IFOSFAMIDA(IFOSFAMIDA)	IFOSFAMIDA	1g em 20ml

Ingredientes inativos	
Nome do ingrediente	Força
FOSFATO DE SÓDIO, MONOBÁSICO, MONOHIDRATO	
FOSFATO DE SÓDIO, DIBÁSICO, ANIDRADO	
AGUA	

Embalagem	
# Código do item	Descrição do pacote
1 NDC:0703-3407-01	20 mL em 1 FRASCO, DOSE ÚNICA

Informações de marketing			
Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

Parte 2 de 2
MESNA injeção de mesna, solução

informação do produto			
Código do item (Fonte)	NDC:0703-4805		
Via de administração	INTRAVENOSO	Cronograma DEA	

Ingrediente Ativo/Porção Ativa

Nome do ingrediente	Base de Força	Força
MESNA(ÁCIDO 2-MERCAPTOETANOSULFÔNICO)	MESNA	100 mg em 1 mL

Ingredientes inativos

Nome do ingrediente	Força
EDETATO DE SÓDIO	
HIDRÓXIDO DE SÓDIO	
AGUA	
ÁLCOOL BENZÍLICO	

Embalagem

# Código do item	Descrição do pacote
1 NDC:0703-4805-01	10 mL em 1 FRASCO, MULTI-DOSE

Informações de marketing

Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA075764	01/05/2002	

Informações de marketing

Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA075874	26/09/2012	

IFOSFAMIDA E MESNA

kit ifosfamida e mesna

informação do produto

Tipo de Produto	RÓTULO DE MEDICAMENTO DE PRESCRIÇÃO HUMANA	Código do item (Fonte)	NDC:0703-4106

Embalagem		
#	Código do item	Descrição do pacote
1	NDC:0703-4106-48	1 KIT em 1 CAIXA

Quantidade de peças		
Quantidade do pacote de peças #		Quantidade total do produto
Papel 0	FRASCO, DOSE ÚNICA 1	2ml
Papel 1	FRASCO, MULTI-DOSE 2	6ml

Parte 1 de 2
IFOSFAMIDA injeção de ifosfamida

informação do produto			
Código do item (Fonte)	NDC:0703-3409		
Via de administração	INTRAVENOSO	Cronograma DEA	

Ingrediente Ativo/Porção Ativa		
Nome do ingrediente	Base de Força	Força
IFOSFAMIDA (IFOSFAMIDA)	IFOSFAMIDA	3 g em 60 ml

Ingredientes inativos	
Nome do ingrediente	Força
FOSFATO DE SÓDIO, MONOBÁSICO, MONOHIDRATO	
FOSFATO DE SÓDIO, DIBÁSICO, ANIDRADO	
AGUA	

Embalagem		
#	Código do item	Descrição do pacote

1 NDC:0703-3409-01

60 mL em 1 FRASCO, DOSE ÚNICA

Informações de marketing

Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

Parte 2 de 2

MESNA

injeção de mesna, solução

informação do produto

Código do item (Fonte)	NDC:0703-4805		
Via de administração	INTRAVENOSO	Cronograma DEA	

Ingrediente Ativo/Porção Ativa

Nome do ingrediente	Base de Força	Força
MESNA(ÁCIDO 2-MERCAPTOETANOSULFÔNICO)	MESNA	100 mg em 1 mL

Ingredientes inativos

Nome do ingrediente	Força
EDETATO DE SÓDIO	
HIDRÓXIDO DE SÓDIO	
AGUA	
ÁLCOOL BENZÍLICO	

Embalagem

# Código do item	Descrição do pacote
1 NDC:0703-4805-01	10 mL em 1 FRASCO, MULTI-DOSE

Informações de marketing

Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA075764	01/05/2002	

Informações de marketing

Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA075874	26/09/2012	

IFOSFAMIDA E MESNA

kit ifosfamida e mesna

informação do produto

Tipo de Produto	RÓTULO DE MEDICAMENTO DE PRESCRIÇÃO HUMANA	Código do item (Fonte)	NDC:0703-4100

Embalagem

# Código do item	Descrição do pacote
1 NDC:0703-4100-48	1 KIT em 1 CAIXA

Quantidade de peças

Quantidade do pacote de peças #	Quantidade total do produto
Papel0 FRASCO, DOSE ÚNICA 1	5ml
Papel0 FRASCO, MULTI-DOSE 2	3ml

Parte 1 de 2

IFOSFAMIDA

injeção de ifosfamida

informação do produto

Código do item (Fonte)	NDC:0703-3407	Cronograma DEA
Via de administração	INTRAVENOSO	

Ingrediente Ativo/Porção Ativa			
Nome do ingrediente	Base de Força	Força	
IFOSFAMIDA (IFOSFAMIDA)	IFOSFAMIDA	1g em 20ml	

Ingredientes inativos	
Nome do ingrediente	Força
FOSFATO DE SÓDIO, MONOBÁSICO, MONOHIDRATO	
FOSFATO DE SÓDIO, DIBÁSICO, ANIDRADO	
AGUA	

Embalagem	
# Código do item	Descrição do pacote
1 NDC:0703-3407-01	20 mL em 1 FRASCO, DOSE ÚNICA

Informações de marketing			
Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

Parte 2 de 2	
MESNA	injeção de mesna, solução

informação do produto			
Código do item (Fonte)	NDC:0703-4805		
Via de administração	INTRAVENOSO	Cronograma DEA	

Ingrediente Ativo/Porção Ativa		
Nome do ingrediente	Base de Força	Força
MESNA (ÁCIDO 2-MERCAPTOETANOSULFÔNICO)	MESNA	100 mg em 1 mL

Ingredientes inativos	
Nome do ingrediente	Força
EDETATO DE SÓDIO	
HIDRÓXIDO DE SÓDIO	
AGUA	
ÁLCOOL BENZÍLICO	

Embalagem	
# Código do item	Descrição do pacote
1 NDC:0703-4805-01	10 mL em 1 FRASCO, MULTI-DOSE

Informações de marketing			
Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA075764	01/05/2002	

Informações de marketing			
Marketing Categoria	Número do Pedido ou Citação da Monografia	Início de marketing Encontro	Final de Marketing Encontro
ANDA	ANDA075874	01/05/2002	

Rotulador - Teva Parenteral Medicines, Inc (794362533)
--

Teva Parenteral Medicines, Inc