República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5392-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 21 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-40375263-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-40375263-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZOFRAN y ZOFRAN DR / ONDANSETRON BASE, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / ONDANSETRON BASE 2 mg / ml, COMPRIMIDO LIOFILIZADO DE DISOLUCION ORAL RAPIDA / ONDANSETRON BASE 4 mg y 8 mg, COMPRIMIDO RECUBIERTO / ONDANSETRON BASE 4 mg y 8 mg; aprobada por Certificado Nº 39.154.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZOFRAN y ZOFRAN DR / ONDANSETRON BASE, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE / ONDANSETRON BASE 2 mg / ml, COMPRIMIDO LIOFILIZADO DE DISOLUCION ORAL RAPIDA / ONDANSETRON BASE 4 mg y 8 mg, COMPRIMIDO RECUBIERTO / ONDANSETRON BASE 4 mg y 8 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-54335566-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-54335406-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 39.154, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-40375263-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.21 23:35:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.21 23:35:39 -03:00

INFORMACION PARA EL PACIENTE
Novartis

ZOFRAN®
ONDANSETRON BASE
2 mg/ml
Inyectable
Venta bajo receta

ZOFRAN® DR
ONDANSETRON
4 mg y 8 mg
Comprimidos de disolución oral rápida
Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar "ZOFRAN® DR / ZOFRAN®"

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FÓRMULA

ZOFRAN®
Cada ml de solución acuosa contiene:
Ondansetrón base (como clorhidrato de ondansetrón dihidratado)…….....2,00 mg
Excipientes:
Ácido cítrico monohidratado 0,50 mg, Citrato de sodio 0,25 mg, Cloruro de sodio 9,00 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1,00 ml.

ZOFRAN® DR
Cada comprimido liofilizado oral de 4 mg contiene:
Ondansetrón Base (Como clorhidrato de ondansetrón dihidratado)…….....…4,00 mg
Excipientes:
Gelatina 5,0 mg, Manitol 3,750 mg, Aspartamo 0,625 mg, Metil hidroxibenzoato de sodio 0,056 mg, Propil hidroxibenzoato de sodio 0,069 mg, Sabor Frutilla 17.C5.6217 0,125 mg

Cada comprimido liofilizado oral de 8 mg contiene:
Ondansetrón Base (Como clorhidrato de ondansetrón dihidratado)…….....…8,00 mg
Excipientes:
Gelatina 10,0 mg, Manitol 7,500 mg, Aspartamo 1,250 mg, Metil hidroxibenzoato de sodio 0,110 mg, Propil hidroxibenzoato de sodio 0,014 mg, Sabor Frutilla 17.C5.6217 0,250 mg

Atención Fenilcetonúricos: Contiene Fenilalanina

En este prospecto

- ✓ **¿Qué es ZOFRAN® / ZOFRAN® DR y para qué se utiliza?**
- ✓ **Antes de utilizar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR**
- ✓ **¿Cómo tomar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR?**
- ✓ **Posibles efectos adversos**
- ✓ **Cómo conservar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR**
- ✓ **Presentaciones**

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

✓ **¿Qué es ZOFRAN® / ZOFRAN® DR y para qué se utiliza?**

ZOFRAN® / ZOFRAN® DR forma parte de un grupo de medicamentos llamados antieméticos. Se utiliza para prevenir las náuseas y los vómitos que pueden producirse:

- durante el tratamiento anticanceroso (quimioterapia o radioterapia)
- después de una operación bajo anestesia general.

Como funciona ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

Ondansetrón es un antagonista del receptor $5HT_3$. Funciona inhibiendo los receptores $5\text{-}HT_3$ de neuronas localizadas en el sistema nervioso central y periférico del cuerpo.

✓ **Antes de utilizar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR**

No tome ni utilice ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

- *si está tomando apomorfina* (un fármaco utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson)
- si es **alérgico** (*hipersensible*) a ondansetrón o a cualquiera de los componentes de ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

➔ Si cualquiera de lo anterior se da en su caso, **no utilice ZOFRAN® / ZOFRAN® DR** hasta haberlo consultado a su médico.

Advertencias y precauciones

Si cualquiera de estos casos aplica para usted, dígale a su médico antes de tomar o usar ZOFRAN®/ ZOFRAN® DR

- si es **alérgico** a medicamentos similares a ZOFRAN® / ZOFRAN® DR, como los que contienen *granisetrón o palonosetrón*
- si ha tenido alguna vez **problemas cardíacos,** incluido un **ritmo cardíaco irregular** (*arritmia*)
- si ha tenido **problemas intestinales**
- si ha tenido alguna **enfermedad hepática**, su médico podría reducir la dosis que debe tomar de ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

Otros medicamentos y ZOFRAN® / ZOFRAN® DR (interacciones con otros productos médicos, incluyendo vacunas y productos biológicos)

Informe a su médico si toma cualquier otro medicamento, si ha tomado alguno recientemente o si empieza a tomar algún nuevo medicamento. Ello incluye los medicamentos que se adquieren sin receta.

- **carbamazepina** o **fenitoína** (que se emplean para tratar la **epilepsia**)
- **rifampicina** (que se emplea para tratar infecciones como la **tuberculosis** (TB))
- **fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram** (ISRS *[inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina]*) (que se emplean para tratar la **depresión** y/o la **ansiedad**)
- **venlafaxina, duloxetina** (IRSN *[inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina]*) (que se emplean para tratar la **depresión** y/o la **ansiedad**)
- **tramadol (un analgésico)**

➔ Si está tomando alguno de estos medicamentos, **informe a su médico.**

➔ Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas durante y después del tratamiento con ZOFRAN®.

- si experimenta un dolor repentino en el pecho o una opresión en el pecho (isquemiamiocárdica).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Embarazo y lactancia

No se recomienda el empleo de ZOFRAN® / ZOFRAN® DR durante el embarazo.

- **Informe a su médico si está embarazada** o si tiene previsto quedarse embarazada. ZOFRAN®/ ZOFRAN® DR puede dañar a su bebé en gestación.
- **Si se queda embarazada durante el tratamiento** con ZOFRAN® / ZOFRAN® DR, informe de ello a su médico.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con ZOFRAN® / ZOFRAN® DR. Los componentes pueden pasar a la leche materna y afectar al lactante. Comente esta cuestión con su médico.

Mujeres en edad fértil y pacientes masculinos

ZOFRAN®/ ZOFRAN® DR puede dañar a su bebe en gestación. Si es mujer en edad reproductiva, su médico deberá chequear si está embarazada y hacerle un test de embarazo si fuera necesario antes de empezar el tratamiento con ZOFRAN®/ ZOFRAN® DR. Si puede llegar a quedar embarazada, use un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con ZOFRAN®/ ZOFRAN® DR y por espacio de al menos 2 días tras su finalización.Consulte con su médico sobre opciones de métodos anticonceptivos eficaces.

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:

ZOFRAN® DR contiene aspartamo

El aspartamo puede causar problemas hepáticos en los pacientes que presentan un trastorno hereditario denominado fenilcetonuria.

➔ Si cree que esto puede darse en su caso, **consúltelo a su médico.**

¿Cómo tomar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR?

Qué cantidad utilizar

Su médico decidirá la dosis correcta de ZOFRAN® que se le debe administrar.

Tome siempre ZOFRAN® DR exactamente como su médico le ha dicho que lo haga.

Si no está seguro, consúltelo a su médico.

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:

Para prevenir las náuseas y los vómitos después del tratamiento anticanceroso

El día del tratamiento:

La dosis habitual de ZOFRAN® DR es de 8 mg, tomados entre una y dos horas antes del tratamiento y **otros 8 mg doce horas más tarde.**

Los días siguientes:

Adultos

La dosis habitual del adulto es de 8 mg dos veces al día, durante un máximo de 5 días.

Niños

Su médico decidirá la dosis adecuada de ZOFRAN® DR para su hijo. La dosis habitual es de hasta 8 mg al día, durante un máximo de 5 días.

Para prevenir las náuseas y los vómitos después de una operación

Adultos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La dosis habitual del adulto es de 16 mg una hora antes de la operación.

Niños

No se recomienda el empleo de ZOFRAN® DR en comprimidos después de una operación en los niños.

Cómo utilizarlo

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:

Antes de tomar ZOFRAN® DR:

- No retire ZOFRAN® DR del blíster hasta que esté preparado para tomarlo.
- Asegúrese de que la lámina del embalaje no esté perforada.

Cómo retirar ZOFRAN® DR del blíster:

- No intente presionar ZOFRAN® DR para que atraviese la lámina como se hace con un comprimido normal. ZOFRAN® DR es frágil y puede romperse.
- Separe una unidad de ZOFRAN® DR dentro de su blíster.
- Separe la lámina del blíster, tal como muestra la flecha.
- Presione suavemente para extraer la unidad de ZOFRAN® DR.

Cómo tomar ZOFRAN® DR:

- Coloque ZOFRAN® DR sobre la lengua; se disolverá rápidamente.
- Trague de la forma habitual.

Si tiene vómitos en el plazo de una hora después de tomar ZOFRAN® DR, repita la toma de la misma dosis. **Informe a su médico o enfermera** si continúa teniendo náuseas o vuelve a vomitar. No tome una dosis mayor que la que le haya recomendado el médico.

Si olvida tomar ZOFRAN® DR

Tome la dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis prevista a la hora habitual.
No tome una dosis doble para compensar el no haber tomado una dosis
Si no está seguro de lo que debe hacer, pregunte a su médico o farmacéutico.

Inyectable:

El día del tratamiento:

ZOFRAN® le será administrado por un médico o una enfermera inmediatamente antes del tratamiento. ZOFRAN® puede administrarse como inyección en un músculo o en una vena, o bien con un gota a gota.

Los días siguientes:

Su médico podrá darle ZOFRAN® en comprimidos para continuar tomando el tratamiento. Siga las instrucciones que se incluyen en la caja. Tome ZOFRAN® exactamente como su médico le ha dicho que lo haga.

Si utiliza una cantidad excesiva de ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

En el caso de que tome accidentalmente una cantidad excesiva de ZOFRAN® DR o accidentalmente se le administre una cantidad excesiva de ZOFRAN®, es improbable que ello le cause problema alguno. Pero, si está preocupado o no se encuentra bien:

➔ **Pida consejo a su médico.**

Ante la eventualidad de una sobredosificación,
concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

No deje de utilizar ZOFRAN® DR sin que le recomienden hacerlo

Tome ZOFRAN® DR durante el tiempo que su médico le recomiende. No deje de tomarlo a menos que su médico le recomiende hacerlo.

✓ **Posibles efectos adversos**

Como todos los medicamentos, ZOFRAN® / ZOFRAN® DR puede causar efectos secundarios, pero estos no afectan a todas las personas.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves.

DEJE de tomar o recibir ZOFRAN® y busque ayuda médica de inmediato si usted o su hijo experimentan alguno de los siguientes:

Reacciones alérgicas graves: Son raras en las personas que utilizan ZOFRAN® / ZOFRAN® DR. Los posibles signos son:

- erupción sobreelevada y que produce picor (*ronchas o habones*)
- hinchazón, a veces de la cara o la boca (*edema angioneurótico*), que causa dificultad respiratoria
- colapso

Isquemia miocárdica: los signos incluyen:

- dolor de pecho repentino u
- opresión en el pecho

Otros posibles efectos secundarios

Otros efectos secundarios incluyen los siguientes que se enumeran a continuación. Si estos efectos secundarios se agravan, informe a su médico.

Efectos secundarios muy frecuentes:

Pueden afectar **más de 1 de cada 10** personas:

- cefalea

Efectos secundarios frecuentes:

Pueden afectar **como máximo 1 de cada 10** personas:

- sensación de calor o enrojecimiento
- estreñimiento
- sensación de quemazón en el lugar donde se realizó la inyección de ZOFRAN®

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Efectos secundarios poco frecuentes:

Pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas:

- convulsiones
- espasmos o movimientos musculares involuntarios
- ritmo cardiaco lento o irregular
- dolor torácico
- tensión arterial baja
- hipo
- aumento de sustancias (enzimas) producidas por el hígado (pueden aparecer en análisis de sangre)

Efectos secundarios raros:

Pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000** personas:

- reacciones alérgicas graves
- alteración del ritmo cardiaco (que a veces causa una pérdida del conocimiento súbita)
- mareos
- visión borrosa o alteración visual transitorias

Efectos secundarios muy raros:

Pueden afectar **como máximo 1 de cada 10.000** personas:

- una erupción generalizada con vesículas y exfoliación en gran parte de la superficie corporal (*necrólisis epidérmica tóxica*)
- ceguera transitoria.

➔ Si observa cualquier efecto adverso que no se mencione en este prospecto, informe a su médico.

✓ **Cómo conservar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR**

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:

Conservar a menos de 30°C.

Inyectable:

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la luz.

Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.

✓ **Presentaciones**

Zofran®: Envases conteniendo 1 ampolla por 2 ml y 4 ml.

Zofran® DR 4 mg y 8 mg: Envases conteniendo 10 comprimidos liofilizados de disolución oral rápida.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.154

Zofran®:
Elaborado por: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.p.A – Strada Provinciale Asolana 90, 43056– San Polo Di Torrile – Italia. Industria Italiana.
Acondicionado por: GLAXOSMITHKLINE Brasil Ltda.- Estrada Dos Bandeirantes N° 8464 – Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ- Brasil.

Zofran® DR:
Elaborado por: Catalent UK Swindon Zydis Limited – Frankland Road, Blagrove, Swindom SN5 8 Ru, Reino Unido. Industria Inglesa.
Acondicionado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH - Industriestrasse 32-36 Bad Oldesloe 23843, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC Buenos Aires.
Director Técnico: Dr Lucio Jeroncic-Químico, Farmacéutico

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten

BPL: 10/Mar/2021
Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1173-s

®Marca Registrada

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-54335406-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Junio de 2021

Referencia: EX -2021-40375263 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 09:10:58 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 09:10:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
Novartis

ZOFRAN®
ONDANSETRON BASE
2 mg/ml
Inyectable
Venta bajo receta

ZOFRAN® DR
ONDANSETRON
4 mg y 8 mg
Comprimidos liofilizados de disolución oral rápida
Venta bajo receta

FÓRMULA

ZOFRAN®
Cada ml de solución acuosa contiene:
Ondansetrón base (como clorhidrato de ondansetrón dihidratado)…….....2,00 mg
Excipientes:
Ácido cítrico monohidratado 0,50 mg, Citrato de sodio 0,25 mg, Cloruro de sodio 9,00 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1,00 ml.

ZOFRAN® DR
Cada comprimido liofilizado oral de 4 mg contiene:
Ondansetrón Base (Como clorhidrato de ondansetrón dihidratado)…….....…4,00 mg
Excipientes:
Gelatina 5,0 mg, Manitol 3,750 mg, Aspartamo 0,625 mg, Metil hidroxibenzoato de sodio 0,056 mg, Propil hidroxibenzoato de sodio 0,069 mg, Sabor Frutilla 17.C5.6217 0,125 mg

Cada comprimido liofilizado oral de 8 mg contiene:
Ondansetrón Base (Como clorhidrato de ondansetrón dihidratado)…….....…8,00 mg
Excipientes:
Gelatina 10,0 mg, Manitol 7,500 mg, Aspartamo 1,250 mg, Metil hidroxibenzoato de sodio 0,110 mg, Propil hidroxibenzoato de sodio 0,014 mg, Sabor Frutilla 17.C5.6217 0,250 mg

Atención Fenilcetonúricos: Contiene Fenilalanina

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antiemético y antinauseoso, antagonista de receptores de serotonina (5-HT_3).
Código ATC: A04AA01.

INDICACIONES
Zofran® - INYECTABLE:
Adultos
Zofran® está indicado para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia. Zofran® está indicado para la prevención y el tratamiento de Náuseas y Vómitos Postoperatorios (PONV – por sus siglas en inglés)

Población Pediátrica
Zofran® está indicado para el tratamiento de Náuseas y Vómitos inducidos por Quimioterapia (CINV - por sus siglas en inglés) en niños de ≥6 meses de edad, y para la prevención y el tratamiento de Náuseas y Vómitos Postoperatorios (PONV) en niños de ≥1 mes de edad.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Zofran® DR – COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCIÓN ORAL RÁPIDA:

Adultos
Manejo de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxica, prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

Población pediátrica
Manejo de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños a partir de 6 meses, prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños a partir de 1 mes.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción
Ondansetrón es un antagonista potente y muy selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT_3. No se conoce su modo de acción preciso en el control de las náuseas y los vómitos.
Los medicamentos de quimioterapia y la radioterapia pueden causar una liberación de serotonina (5-HT) en el intestino delgado que inicia el reflejo del vómito a través de la activación de las vías aferentes vagales a través de los receptores 5-HT_3. Ondansetrón bloquea la puesta en marcha de ese reflejo.
La activación de las vías aferentes vagales puede causar también una liberación de 5-HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, lo cual puede fomentar también el vómito a través de un mecanismo central. Así pues, el efecto del ondansetrón en el control de las náuseas y vómitos inducidos por la radioterapia y quimioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5-HT_3 situados en neuronas que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida e Inyectable
No se conocen los mecanismos de acción de ondansetrón en el caso de las náuseas y los vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con las de las náuseas y vómitos inducidos por los agentes citotóxicos.

Efectos farmacodinámicos
Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

Prolongación del intervalo QT
El efecto de ondansetrón sobre el intervalo QTc se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, de grupos cruzados, con doble ciego, comparativo con un placebo y con un control positivo (moxifloxacino), llevado a cabo en 58 adultos sanos de ambos sexos. Las dosis de ondansetrón utilizadas fueron de 8 mg y 32 mg en una infusión Intravenosa (IV) administrada a lo largo de 15 minutos. A la dosis máxima estudiada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF en comparación con lo observado con el placebo, tras la corrección respecto al valor inicial fue de 19,6 (21,5) ms. A la dosis inferior estudiada de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF en comparación con lo observado con el placebo, tras la corrección respecto al valor inicial fue de 5,8 (7,8) ms. En este estudio, no se obtuvo ningún valor del QTcF superior a 480 ms y no hubo ninguna prolongación del QTcF superior a 60 ms.

Propiedades Farmacocinéticas
Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se modifican con la administración repetida.

Absorción

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:

Tras la administración por vía oral, ondansetrón es absorbido de forma pasiva y completa del tubo digestivo y sufre un metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1,5 horas tras la administración. Con las dosis superiores a 8 mg, el aumento de la exposición sistémica a ondansetrón al aumentar la dosis es superior al proporcional; esto puede reflejar una cierta reducción del metabolismo de primer paso a las dosis orales más altas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La biodisponibilidad media en varones sanos, tras la administración de un solo comprimido de 8 mg, es de aproximadamente un 55% a 60%. La biodisponibilidad aumenta ligeramente en presencia de alimentos, pero no se ve afectada por los antiácidos.

Inyectable:

Se alcanza una exposición sistémica equivalente tras la administración de ondansetrón por vía Intramuscular (IM) o Intravenosa (IV).

Distribución

Ondansetrón no se une en gran proporción a las proteínas (70% a 76%).

La distribución y eliminación de ondansetrón en pacientes adultos es similar tras la administración por vía oral, IM. o IV, con un volumen de distribución en equilibrio de alrededor de 140 L.

Metabolismo

Ondansetrón es eliminado de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. La ausencia de la enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de ondansetrón.

Eliminación

Ondansetrón es eliminado de la circulación sistémica predominantemente por medio del metabolismo hepático. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en forma inalterada por la orina.

La distribución y eliminación de ondansetrón es similar tras la administración por vía oral, IM o IV, con una vida media de eliminación terminal de alrededor de 3 horas.

***Poblaciones especiales* de pacientes**

• ***Sexo***
Se han observado diferencias en la distribución y eliminación de ondansetrón según el sexo, de tal manera que las mujeres presentan una mayor rapidez y grado de absorción tras la administración de una dosis oral y una reducción de la depuración sistémica y del volumen de distribución (tras introducir un ajuste respecto al peso).

• ***Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)***
Los estudios iniciales de fase I realizados en voluntarios sanos de edad avanzada pusieron de manifiesto una ligera disminución de la depuración en relación con la edad, así como un aumento de la vida media de ondansetrón. Sin embargo, la variabilidad intraindividual existente produjo un considerable solapamiento de los parámetros farmacocinéticos entre individuos jóvenes (edad < 65 años) y los ancianos (edad ≥ 65 años) y no se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes con cáncer jóvenes y ancianos participantes en los ensayos clínicos de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia que respaldaran el uso de recomendaciones posológicas diferentes para los ancianos.
Los modelos más recientes de las concentraciones plasmáticas de ondansetrón y de la relación entre exposición y respuesta de ondansetrón predicen un efecto superior sobre el intervalo QTcF en los pacientes de edad ≥75 años, en comparación con los adultos jóvenes. Se presenta una información posológica específica para los pacientes de más de 65 años y de más de 75 años por lo que respecta a la administración intravenosa (Ver "Posología/Dosificación – Modo de administración – Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en pacientes de edad avanzada).

• ***Niños y adolescentes (de entre 1 mes y 17 años de edad)***
En pacientes pediátricos de entre 1 y 4 meses de edad (n=19) a los que se practicó una intervención quirúrgica, el aclaramiento del fármaco, estandarizado respecto al peso, fue aproximadamente un 30% más lento que en los pacientes de entre 5 y 24 meses de edad (n=22), pero fue comparable al de los

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pacientes de entre 3 y 12 años. La vida media observada en la población de pacientes de entre 1 y 4 meses fue, en promedio, de 6,7 horas, en comparación con la de 2,9 horas de los pacientes de entre 5 y 24 meses y de entre 3 y 12 años. Las diferencias existentes en los parámetros farmacocinéticos de la población de pacientes de entre 1 y 4 meses pueden explicarse, en parte, por el mayor porcentaje de agua corporal total presente en los recién nacidos y lactantes y por el mayor volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles como ondansetrón.

En los pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años de edad a los que se practicó una intervención quirúrgica programada bajo anestesia general, los valores absolutos de la depuración y el volumen de distribución de ondansetrón fueron inferiores a los de los pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de forma lineal con el peso, y al llegar a los 12 años de edad los valores se aproximaban a los observados en los adultos jóvenes. Tras estandarizar los valores de la depuración y del volumen de distribución respecto al peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares en las poblaciones de los diferentes grupos de edad. El uso de una posología basada en el peso compensa los cambios asociados a la edad y es eficaz para estandarizar la exposición sistémica en los pacientes pediátricos.

Se llevó a cabo un análisis de farmacocinética poblacional en 428 participantes (pacientes con cáncer, pacientes quirúrgicos y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años, tras la administración de ondansetrón por vía IV Según lo indicado por este análisis, la exposición sistémica (ABC) a ondansetrón tras la administración oral o IV en los niños y adolescentes fue comparable a la de los adultos, con la excepción de los lactantes de entre 1 y 4 meses de edad. El volumen de distribución mostró una relación con la edad y fue más bajo en los adultos que en los lactantes y niños. El aclaramiento mostró una relación con el peso, pero no así con la edad, excepto por los lactantes de entre 1 y 4 meses. Resulta difícil concluir si hubo una reducción adicional de la depuración en relación con la edad en los lactantes (de 1 a 4 meses) o simplemente fue inherente a la variabilidad debido al bajo número de individuos estudiados en ese grupo de edad. Dado que los pacientes de edad inferior a 6 meses recibirán tan solo una dosis única para las náuseas y vómitos postoperatorios, no es probable que una disminución del aclaramiento sea clínicamente relevante.

• ***Disfunción renal***

En los pacientes con una disfunción renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 - 60 ml/min), tanto la depuración sistémica como el volumen de distribución están reducidos tras la administración IV de ondansetrón, y ello comporta un aumento ligero, aunque sin trascendencia clínica, de la vida media de eliminación (5,4 horas). En un estudio llevado a cabo en pacientes con disfunción renal grave que necesitaban hemodiálisis regular (y que fueron evaluados en el periodo entre diálisis) se puso de manifiesto que la farmacocinética de ondansetrón era prácticamente la misma tras la administración IV.

• ***Disfunción hepática***

En los pacientes con una disfunción hepática grave, la disminución sistémica de ondansetrón se ve notablemente reducida, con prolongación de las vidas medias de eliminación (15 a 32 horas) y una biodisponibilidad oral que se aproxima al 100% debido a la reducción del metabolismo presistémico.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Niños y adolescentes (de entre 1 mes y 17 años de edad)

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

Se evaluó la eficacia de ondansetrón en el control de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia anticancerosa en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, realizado en 415 pacientes de entre 1 y 18 años de edad (S3AB3006). En los días de quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón en dosis de 5 mg/m^2 por vía IV y ondansetrón en dosis de 4 mg por vía oral al cabo de 8 a 12 horas, o bien ondansetrón en dosis de 0,45 mg/Kg por vía IV y un placebo por vía oral al cabo de 8 a 12 horas. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. El control completo alcanzado de la emesis en el peor día de quimioterapia fue del 49% (5 mg/m^2 por vía IV y 4 mg de ondansetrón por vía oral) y del 41% (0,45 mg/Kg por vía IV y un placebo por vía oral). Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia global ni en la naturaleza de los acontecimientos adversos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Un ensayo clínico aleatorizado, comparativo con placebo y doble ciego (S3AB4003) llevado a cabo en 438 pacientes de entre 1 y 17 años de edad mostró un control completo de la emesis en el peor día de quimioterapia en:

- un 73% de los pacientes cuando se administró ondansetrón por vía IV a una dosis de 5 mg/m^2 junto con 2 a 4 mg de dexametasona por vía oral.
- un 71% de los pacientes cuando se administró ondansetrón mediante jarabe a una dosis de 8 mg junto con 2 a 4 mg de dexametasona por vía oral en los días de quimioterapia.

Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento en la incidencia ni en la naturaleza de los acontecimientos adversos.
Se investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses de edad, en un estudio de un solo grupo de pacientes, no comparativo y sin enmascaramiento (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/Kg de ondansetrón por vía IV, administradas 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y luego a las 4 y 8 horas de la primera dosis. Se alcanzó un control completo de la emesis en un 56% de los pacientes.
En otro estudio de un solo grupo de pacientes, no comparativo y sin enmascaramiento (S3A239), se investigó la eficacia de una dosis de 0,15 mg/Kg de ondansetrón por vía IV, seguida de dos dosis de ondansetrón oral de 4 mg en los niños de edad < 12 años y de 8 mg en los niños de edad ≥ 12 años (número total de niños n= 28). Se alcanzó un control completo de la emesis en un 42% de los pacientes.

Náuseas y vómitos postoperatorios
Se investigó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios en un estudio aleatorizado, comparativo con placebo y doble ciego, llevado a cabo en 670 niños de entre 1 y 24 meses de edad (edad desde la fecundación ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 Kg). En los pacientes incluidos se había programado una intervención quirúrgica electiva bajo anestesia general y tenían un estado físico ≤ ASA III. Se les administró una dosis única de 0,1 mg/Kg de ondansetrón en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un episodio emético durante el periodo de evaluación de 24 horas (población de análisis por intención de tratar) fue mayor en los pacientes del grupo de placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% frente a 11%, p < 0,0001).
Se han realizado cuatro estudios comparativos con placebo y doble ciego, en 1469 pacientes de ambos sexos (de entre 2 y 12 años de edad) a los que se aplicó una anestesia general. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con dosis únicas de ondansetrón por vía IV (0,1 mg/Kg en los pacientes pediátricos de un peso igual o inferior a 40 Kg, 4 mg en los pacientes pediátricos de un peso superior a 40 Kg; número de pacientes = 735) o con un placebo (número de pacientes = 734). El fármaco en estudio se administró a lo largo de un mínimo de 30 segundos, inmediatamente antes o después de la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz que el placebo en la prevención de las náuseas y vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos - Respuesta al tratamiento a lo largo de 24 horas

Estudio	Variable de valoración	Ondansetrón (%)	Placebo (%)	Estudio
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	ausencia de náuseas	64	51	0,004
S3GT11	ausencia de vómitos	60	47	0,004

CR = ausencia de episodios eméticos, tratamiento de rescate o retirada del tratamiento

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INFORMACION NO CLINICA
En un estudio con canales iónicos cardíacos humanos clonados se ha observado que ondansetrón, a concentraciones clínicamente relevantes, puede afectar a la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio hERG. En un meticuloso estudio sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, se observó que ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis-dependiente (Ver "Características Farmacológicas/Propiedades – Prolongación del intervalo QT).

TOXICIDAD REPRODUCTIVA
(Ver "Precauciones", "Embarazo", "Lactancia" y "Mujeres y hombres en edad fértil")

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Antes de tomar ZOFRAN® DR:

- No extraiga ZOFRAN® DR del blíster hasta que esté preparado para tomarlo.
- Asegúrese de que la lámina del embalaje no esté perforada.

Cómo extraer ZOFRAN® DR del blíster:

- No intente presionar ZOFRAN® DR para que atraviese la lámina como se hace con un comprimido normal. ZOFRAN® DR es frágil y puede romperse.
- Separe una unidad de ZOFRAN® DR dentro de su blíster.
- Separe la lámina del blíster, tal como muestra la flecha.
- Presione suavemente para extraer la unidad de ZOFRAN® DR.

Cómo tomar ZOFRAN® DR:

- Coloque ZOFRAN® DR sobre la lengua; se disolverá rápidamente.
- Trague de la forma habitual.

Modo de administración

- ***Solución para inyección (sin conservantes):***

Las formulaciones en solución para inyección no contienen conservantes, y deberán usarse una sola vez e inyectarse o diluirse inmediatamente después de abiertas. Toda cantidad sobrante de la solución deberá desecharse.

Las ampollas con ondansetrón para inyección no deberán esterilizarse en autoclave.

Se han realizado estudios de compatibilidad en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y equipos de administración de cloruro de polivinilo. Se mantiene la estabilidad con el empleo de bolsas de infusión de polietileno o frascos de vidrio de tipo 1.

Se ha demostrado que las diluciones de ondansetrón para inyección sin conservantes en solución salina el 0,9% en Peso/Volumen (%P/V) o en solución glucosada al 5%P/V son estables en jeringas de polipropileno. En consecuencia, se considera que ondansetrón para inyección sin conservantes diluido con los líquidos de infusión compatibles que se recomiendan a continuación se mantendría también estable en jeringas de polipropileno.

Ateniéndose a las buenas prácticas farmacéuticas, las soluciones IV deberán prepararse en el momento de la infusión y en las condiciones asépticas apropiadas.

Compatibilidad con líquidos IV.

Los estudios de compatibilidad han mostrado que ondansetrón para inyección sin conservantes se mantiene estable durante siete días a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) expuesto a luz fluorescente o en un refrigerador, con los siguientes líquidos de infusión IV:

• Solución salina al 0,9%P/V para infusión IV BP.
• Solución glucosada al 5%P/V para infusión IV BP.
• Solución de manitol al 10%P/V para infusión IV BP.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

• Solución de Ringer para infusión IV
• Solución de cloruro de potasio al 0,3%P/V y cloruro de sodio al 0,9%P/V para infusión IV BP.
• Solución de cloruro de potasio al 0,3%P/V y glucosa al 5%P/V para infusión IV BP.

Compatibilidad con otros fármacos:

Ondansetrón puede administrarse mediante infusión IV a 1 mg/h, utilizando una bolsa de infusión o una bomba de jeringa. Los siguientes fármacos pueden administrarse mediante el conector en Y del equipo de administración intravenosa de ondansetrón, a fin de proporcionar líquidos con concentraciones de ondansetrón de 16-160 µg/ml (por ejemplo, 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml, respectivamente):

Cisplatino	A concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (por ejemplo, 240 mg en 500 ml); tiempo de administración de 1 a 8 horas.
5-fluorouracilo	A concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (por ejemplo, 2,4 g en 3 litros o bien 400 mg en 500 ml) administradas a una velocidad de al menos 20 ml/h (500 ml en 24 horas). Concentraciones superiores de 5-fluorouracilo pueden causar la precipitación de ondansetrón. La solución de infusión de 5-fluorouracilo puede contener hasta un 0,045% de cloruro de magnesio en peso/volumen, además de otros excipientes que se haya demostrado que son compatibles.
Carboplatino	A concentraciones comprendidas entre 0,18 mg/ml y 9,9 mg/ml (por ejemplo, de 90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml); tiempo de administración de 10 minutos a 1 hora.
Etopósido	A concentraciones comprendidas entre 0,144 mg/ml y 0,25 mg/ml (por ejemplo, de 72 mg en 500 ml a 250 mg en 1 l); tiempo de administración de 30 minutos a 1 hora.
Ceftazidima	En dosis comprendidas entre 250 mg y 2000 mg, reconstituidas con agua para inyección BP según lo recomendado por el fabricante (por ejemplo, 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima) y administradas en forma de una inyección IV en embolada de una duración aproximada de cinco minutos.
Ciclofosfamida	En dosis comprendidas entre 100 mg y 1 g, reconstituidas con agua para inyección BP, con 5 ml por 100 mg de ciclofosfamida, según lo recomendado por el fabricante, y administradas en forma de una inyección IV en embolada de una duración aproximada de 5 minutos.
Doxorubicina	En dosis comprendidas entre 10 mg y 100 mg, reconstituidas con agua para inyección BP, con 5 ml por 10 mg de doxorubicina, según lo recomendado por el fabricante, y administradas en forma de una inyección IV en embolada de una duración aproximada de 5 minutos.
Dexametasona	Pueden administrarse 20 mg de fosfato sódico de dexametasona en forma de inyección IV lenta a lo largo de 2 a 5 minutos a través del conector en Y de un equipo de infusión, a fin de proporcionar de 8 a 16 mg de ondansetrón diluido en 50 a 100 ml de un líquido de infusión compatible a lo largo de aproximadamente 15 minutos. Se ha demostrado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y ondansetrón, lo cual respalda la administración de estos fármacos utilizando el mismo equipo de administración, con lo que se obtienen concentraciones en el líquido administrado de 32 microgramos a 2,5 mg/ml de fosfato sódico de dexametasona y de 8 microgramos a 1 mg/ml de ondansetrón.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia
El potencial emetógeno de tratamiento del cáncer varía de acuerdo a las dosis y combinaciones de los regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizados. La elección de la pauta posológica deberá determinarse en función de la intensidad de la exposición emetógena.

Poblaciones

• Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en adultos

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:

La dosis oral recomendada es de 8 mg tomados de 1 a 2 horas antes del tratamiento de quimioterapia o radioterapia, seguido de 8 mg por vía oral cada 12 horas durante un máximo de 5 días.
Para proteger contra la emesis tardía o prolongada luego de las primeras 24 horas, continuar administrando Zofran® DR, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después del ciclo de tratamiento.
En el caso de una quimioterapia intensamente emetógena, puede utilizarse una dosis oral única de hasta 24 mg de ondansetrón tomada conjuntamente con 12 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía oral, de 1 a 2 horas antes de la quimioterapia. Tras las primeras 24 horas, el tratamiento oral o rectal con ondansetrón puede continuarse durante un periodo de hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada es de 8 mg a tomar dos veces al día.

Inyectable:

La dosis recomendada de ondansetrón por vía IV o IM es de 8 mg administrados inmediatamente antes del tratamiento.
En el caso de la quimioterapia intensamente emetógena, puede utilizarse una dosis inicial máxima de ondansetrón de 16 mg por vía IV mediante una infusión realizada a lo largo de 15 minutos. No deberá administrarse una dosis por vía IV superior a 16 mg.
La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia intensamente emetógena puede potenciarse mediante la adición de una dosis única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía IV, administrada inmediatamente antes de la quimioterapia.
La dosis IV superiores a 8 mg y de hasta un máximo de 16 mg deben diluirse en un volumen de 50 ml a 100 ml de solución salina al 0,9% o de solución glucosada al 5% antes de la administración, y deben administrarse mediante una infusión a lo largo de un periodo no inferior a 15 minutos. Las dosis de ondansetrón de 8 mg o inferiores no requieren dilución y pueden administrarse en forma de una inyección IM o IV lenta, durante un periodo no inferior a 30 segundos.
Tras la dosis inicial de ondansetrón pueden administrarse otras 2 dosis adicionales de 8 mg por vía IV o IM, con una separación entre ellas de entre 2 y 4 horas, o bien una infusión constante de 1 mg/h durante un periodo máximo de hasta 24 horas.
Se recomienda el tratamiento por vía oral o rectal como protección frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

• Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños y adolescentes (de entre 6 meses y 17 años de edad)

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida e Inyectable:

La dosis a utilizar para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en función de la superficie corporal o del peso. En los estudios clínicos pediátricos, ondansetrón se administró mediante una infusión IV diluida en un volumen de 25 a 50 ml de solución salina u otro líquido de infusión compatible, con un periodo de infusión no inferior a 15 minutos.

Cálculo de la dosis según la superficie corporal:
Ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 5 mg/m^2. La dosis intravenosa no debe superar los 8 mg. La dosificación oral puede comenzar doce horas más tarde y se puede continuar por hasta 5 días (Tabla 2). La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis individuales) no debe exceder la dosis de 32 mg para adultos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Tabla 2: Cálculo de la dosis según la superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (en pacientes de entre 6 meses y 17 años de edad)

BSA	Día 1	Días 2-6
<0,6 m^2	5 mg/m^2 IV más 2 mg en jarabe después de 12 hrs	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥0,6 m^2 a ≤ 1,2 m^2	5 mg/m^2 IV más 4 mg en jarabe o comprimido después de 12 hrs	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas
>1.2 m^2	5 mg/m^2 u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o comprimido después de 12 hrs	8 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

Cálculo de la dosis según el peso corporal:
Ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0,15 mg/Kg. La dosis IV única no debe superar los 8 mg. El día 1 pueden administrarse otras dos dosis por vía IV, a intervalos de 4 horas. La dosificación oral puede comenzar doce horas más tarde y puede continuarse por hasta 5 días (Tabla 3). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

Tabla 3. Cálculo de la dosis según el peso corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (en pacientes de entre 6 meses y 17 años de edad)

Peso	Día 1	Días 2-6
≤ 10 Kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/Kg cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 Kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/Kg cada 4 horas	4 mg en jarabe o comprimidos cada 12 horas

• ***Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en personas de edad avanzada***

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida
No es necesaria ninguna modificación de la dosis oral ni de la frecuencia de administración

Inyectable
En los pacientes de edad igual o superior a 65 años, todas las dosis para administración IV deberán diluirse e infundirse a lo largo de un periodo de 15 minutos y, en el caso de que se repita la administración, esta deberá realizarse con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas.
En los pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis IV inicial de 8 mg o 16 mg de ondansetrón, administrada mediante infusión a lo largo de 15 minutos, puede ir seguida de 2 dosis de 8 mg mediante infusión a lo largo de 15 minutos que se administrarán con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas.
En los pacientes de edad igual o superior a 75 años, la dosis IV inicial de ondansetrón no deberá superar los 8 mg y se administrará mediante una infusión de 15 minutos. Tras la dosis inicial de 8 mg pueden administrarse otras 2 dosis de 8 mg, mediante infusiones de 15 minutos, con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas. (Ver "Características farmacológicas/Propiedades, Poblaciones especiales de pacientes, Pacientes de edad avanzada").

- ***Pacientes con Insuficiencia Renal***

No son necesarias modificaciones de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

- ***Pacientes con Insuficiencia Hepática***

El aclaramiento de ondansetrón se reduce de forma significativa y su semivida en suero aumenta de forma significativa en las personas con una disfunción hepática moderada o grave. En esos pacientes, no deberá superarse una dosis diaria total de 8 mg por vía IV u oral.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- *Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina*

La semivida de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en las personas clasificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras la administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS

Poblaciones

• ***Náuseas y vómitos postoperatorios en adultos***

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida
Para la prevención de las NVPO, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados 1 hora antes de la anestesia.
Para el tratamiento de las NVPO ya establecidos, se recomienda la administración de ondansetrón mediante inyección.

Inyectable
Para la prevención de las NVPO, la posología recomendada de ondansetrón en inyección es una dosis única de 4 mg en inyección IV lenta o IM., administrada en el momento de la inducción de la anestesia.
Para el tratamiento de las NVPO ya establecidos, se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección IV lenta o IM.

• **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños y adolescentes (de entre 1 mes y 17 años de edad)**

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención o el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios; para este fin se recomienda el empleo de una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos).

Inyectable
Para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos a los que se ha practicado una intervención quirúrgica bajo anestesia general, ondansetrón puede administrarse mediante una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/Kg, con un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la operación.

• ***Pacientes de edad avanzada***
Hay poca experiencia en el uso de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en los ancianos; no obstante, el ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben tratamiento de quimioterapia.

• ***Pacientes con Insuficiencia Renal***
No son necesarias modificaciones de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

• ***Pacientes con Insuficiencia Hepática***
El aclaramiento de ondansetrón se reduce de forma significativa y su semivida en suero aumenta de forma significativa en las personas con una disfunción hepática moderada o grave. En esos pacientes, no deberá superarse una dosis diaria total de 8 mg por vía IV u oral.

• ***Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina***
La semivida de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en las personas clasificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

fármaco tras la administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ondansetrón se presenta en preparados de uso oral y parenteral, con objeto de que la vía de administración y la forma de uso sean flexibles.

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:

Colocar Zofran® DR sobre la lengua, en donde se dispersará en unos segundos, y a continuación tragar.

CONTRAINDICACIONES

Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina (Ver "*PRECAUCIONES*").
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado (Ver "*ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSA*").

ADVERTENCIAS

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT_3.
Ondansetrón prolonga el intervalo QT de una forma dosis-dependiente (Ver "*CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES*"). Además, desde la comercialización se han notificado casos de torsade de pointes en pacientes que recibieron tratamiento con ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón deberá ser administrado con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc, incluidos los pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes que están siendo tratados con otros medicamentos que den lugar a una prolongación del intervalo QT o a alteraciones electrolíticas.

Se ha notificado isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos casos, predominantemente durante la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente después de la administración, pero se recuperaron con un tratamiento inmediato. Por tanto, se debe tener precaución durante y después de la administración de ondansetrón.

Se deberá corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de ondansetrón junto con otros fármacos serotoninérgicos (Ver "*PRECAUCIONES*"). En el caso de que esté justificado clínicamente un tratamiento concomitante con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda mantener una observación apropiada del paciente.
Puesto que se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, en los pacientes con signos de oclusión intestinal subaguda deberá realizarse una vigilancia después de su administración.

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida

La formulación de ondansetrón ZOFRAN® DR contiene aspartamo y, por consiguiente, deberán tomarla con precaución los pacientes con fenilcetonuria.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay ninguna evidencia de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que con frecuencia se administra de forma conjunta. Existen estudios específicos que señalan que no existe interacción farmacocinética cuando ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.
Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas del citocromo P450 hepático: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Dada la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de una enzima (por ejemplo, déficit genético de CYP2D6) son compensadas normalmente por otras enzimas, por lo que deberá dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en las necesidades de dosis.

Se deberá tener precaución cuando se administre ondansetrón junto con otros fármacos que prolongan el intervalo QT y/o fármacos que causan alteraciones electrolíticas. (Ver "ADVERTENCIAS").

Apomorfina
Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina.

Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina
En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), se produjo un incremento del aclaramiento de ondansetrón tras la administración por vía oral y una disminución de las concentraciones de ondansetrón en sangre.

Drogas Serotoninérgicas (*ISRS e IRSN*)
Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico (que incluye alteración del estado mental, inestabilidad del sistema nervioso autónomo y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) (Ver "Advertencias").

Tramadol
Los datos de estudios pequeños indican que ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.

Embarazo y lactancia

Embarazo
Resumen de riesgos

En estudios de epidemiología humana, se observó un aumento de fisuras orofaciales en lactantes de mujeres que recibieron ondansetron durante el primer trimestre del embarazo. Con respecto a las malformaciones cardíacas, los estudios epidemiológicos mostraron resultados contradictorios (ver "Datos en seres humanos").
Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas no revelaron signos de daño fetal (ver "Datos en Animales").
no se recomienda la administración de ondansetrón durante el embarazo.

Datos en seres humanos
Tres estudios epidemiológicos estadounidenses evaluaron el riesgo de malformaciones congénitas específicas, como fisuras orofaciales y malformaciones cardíacas, en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.
Un estudio de cohortes sobre 88 467 embarazas expuestas al ondansetrón mostró un mayor riesgo de fisuras orofaciales (3 casos adicionales por cada 10 000 mujeres tratadas, riesgo relativo [RR] ajustado:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

1,24 [IC del 95%: 1,03;1,48]), sin un aumento aparente del riesgo de malformaciones cardíacas. Un análisis de subgrupos, publicado por separado sobre 23.877 embarazas expuestas a ondansetrón por vía intravenosa, no evidenció un mayor riesgo de fisuras orofaciales ni malformaciones cardíacas.
Un estudio de casos y controles con datos extraídos de registros poblacionales de defectos congénitos, que incluían 23 200 casos procedentes de dos grupos, reveló un mayor riesgo de fisura palatina en uno de los grupos y ningún aumento del riesgo en el otro grupo. En este estudio no hubo un mayor riesgo de malformaciones cardíacas.
Un segundo estudio de cohortes que incluyó 3 733 embarazadas expuestas al ondansetrón evidenció un mayor riesgo de comunicación interventricular (RR ajustado: 1,7; IC del 95%: 1,0;2,9), pero ningún aumento estadísticamente significativo del riesgo de malformaciones cardíacas.

Datos en Animales
En estudios de desarrollo embriofetal llevados a cabo en ratas y conejas, se administraron a hembras preñadas dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/Kg/día y 30 mg/Kg/día respectivamente, durante el periodo de organogénesis. A excepción de una ligera disminución de la ganancia ponderal en conejas, no se apreciaron efectos significativos de ondansetrón sobre las progenitoras sobre el desarrollo de las crías. En dosis de 15 mg/Kg/día en ratas y 30 mg/Kg/día en conejas, la dosis materna fue unas 6 y 24 veces mayor, respectivamente, que la dosis oral humana máxima recomendada de 24 mg/día calculada en función de la superficie corporal. En un estudio sobre toxicidad en el desarrollo pre y post-natal, las ratas preñadas recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/Kg/día desde el día 17 de la gestación hasta el día 21 después del parto. A excepción de una ligera disminución de la ganancia ponderal materna, no se apreciaron efectos sobre las ratas preñadas ni sobre el desarrollo pre y posnatal de sus crías (incluyendo la función reproductiva de la generación F1 apareada). En dosis de 15 mg/Kg/día en ratas, la dosis materna fue unas 6 veces mayor que la dosis oral humana recomendada de 24 mg/día, calculada en función de la superficie corporal.

Lactancia
Resumen de riesgos

No se sabe si ondansetrón pasa a la leche materna. No existen datos acerca de los efectos de ondansetrón sobre el lactante o la producción de leche. Sin embargo, se ha demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales (ratas) en periodo de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia no amamanten a sus niños si están recibiendo tratamiento con ondansetrón.

Mujeres y hombres ***con potencial reproductivo***

Prueba de embarazo
Antes de empezar el tratamiento con Zofran®, es necesario verificar que las mujeres fértiles, no estén embarazadas.

Anticoncepción
Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que es posible que Zofran® pueda causar daño al feto en desarrollo. Se recomienda que las mujeres sexualmente activas en edad fértil utilicen anticonceptivos eficaces (métodos que dan como resultado tasas de embarazo menores al 1 %) cuando se usa Zofran® durante el tratamiento y durante dos días después de interrumpir el tratamiento.

Infertilidad
No hay efecto de Zofran® en la fertilidad.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas descritas a continuación se presentan según la clasificación por sistema y órgano y según su frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1000); y muy raras (<1/10.000), incluidas las notificaciones de casos aislados. Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes a infrecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. Las reacciones

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos de farmacovigilancia (obtenidos desde la comercialización).

Las frecuencias que siguen se han estimado a las dosis recomendadas estándares de ondansetrón. Los perfiles toxicológicos en los niños y adolescentes fueron comparables a los observados en los adultos.

Tabla 4. Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario
Raros: reacciones de hipersensibilidad inmediata, a veces intensas, incluida la anafilaxis

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Se han observado convulsiones, trastornos del movimiento (incluidas las reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia), sin que existan datos definitivos que señalen secuelas clínicas persistentes.

Raros: mareo, principalmente durante una administración rápida por vía IV

Trastornos oculares
Raros: alteraciones visuales transitorias (por ejemplo, visión borrosa), principalmente durante la administración por vía IV

Muy raros: ceguera transitoria, principalmente durante la administración por vía IV

La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido medicamentos de quimioterapia, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.

Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raros: prolongación del intervalo QTc (incluyendo *torsade de pointes*)

Trastornos vasculares
Frecuentes: Sensación de calor o rubefacción.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino
Infrecuentes: hipo.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares
Infrecuentes: aumentos asintomáticos en las pruebas de la función hepática#.

#Estos episodios se observaron con frecuencia en pacientes tratados con medicamentos de quimioterapia, que incluían cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raros: erupciones cutáneas tóxicas, incluida la necrólisis epidérmica tóxica.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración
Frecuentes: reacciones locales en el lugar donde se practicó la inyección IV
Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados(de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se han derivado de la experiencia posterior a la comercialización con Zofran® a través de informes de casos espontáneos y casos publicados. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo que se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA.

Tabla 5. Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos cardíacos
Isquemia miocárdica

INFORMACION PARA PROFESIONALES MEDICOS

El producto Zofran® / Zofran DR® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas
La experiencia existente sobre la sobredosificación de ondansetrón es limitada. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya descritos en los pacientes tratados con las dosis recomendadas (Ver "Reacciones adversas").
Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dependiente de la dosis. El monitoreo de ECG es recomendado en los casos de sobredosificación.
Se han notificado casos compatibles con un síndrome serotoninérgico en niños pequeños tras una sobredosificación por vía oral.

Tratamiento
No existe un antídoto específico para ondansetrón; por consiguiente, en los casos de sospecha de sobredosificación, deberá utilizarse el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.
No se recomienda el empleo de ipecacuana para tratar la sobredosificación de ondansetrón ya que no es probable que los pacientes respondan, debido a la acción antiemética del propio ondansetrón.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatria Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648 , (011) 4658 7777

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PRESENTACIONES

Zofran®: Envases conteniendo 1 ampolla por 2 ml y 4 ml.
Zofran® DR 4 mg y 8 mg: Envases conteniendo 10 comprimidos liofilizados de disolución oral rápida.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Comprimido liofilizado de disolución oral rápida:
Conservar a menos de 30°C.

Inyectable:
Conservar a menos de 30°C. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 39.154.

Zofran®:
Elaborado por: GLAXOSMITHKLINE MANUFACTURING S.p.A.- Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile– Italia. Industria Italiana.
Acondicionado por: GLAXOSMITHKLINE Brasil Ltda. - Estrada Dos Bandeirantes N° 8464 – Jacarepaguá – Rio de Janeiro – RJ- Brasil

Zofran® DR:
Elaborado por: Catalent UK Swindon Zydis Limited – Frankland Road, Blagrove, Swindom SN5 8 Ru, Reino Unido. Industria Inglesa.
Acondicionado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH - Industriestrasse 32-36 Bad Oldesloe 23843, Alemania.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC Buenos Aires.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este medicamento es libre de Gluten

CDS: 10/Mar/2021
Tracking Number: 2020-PSB/GLC-1173-s

®Marca Registrada

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-54335566-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Junio de 2021

Referencia: EX -2021-40375263 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 09:11:24 -03:00

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.17 09:11:24 -03:00