



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4427

BUENOS AIRES, 03 JUN 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020616-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZOFRAN DR / ONDANSETRON, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCIÓN ORAL RÁPIDA, ONDANSETRON 4 mg, ONDANSETRON 8 mg, aprobada por Certificado N° 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 N° 4/13.

Que a fojas 328 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 4427

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZOFRANDR / ONDANSETRON, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCIÓN ORAL RÁPIDA, ONDANSETRON 4 mg, ONDANSETRON 8 mg, aprobada por Certificado N° 39.154 y Disposición N° 4046/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 277 a 287, 294 a 304 y 311 a 321 (prospectos), 288 a 293, 305 a 310 y 322 a 327 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4046/07 los prospectos autorizados por las fojas 277 a 287 y la información para el paciente autorizada por las fojas 288 a 293, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° 4427

modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 39.154.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020616-13-0

DISPOSICIÓN N° 4427

nc


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 4427... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 39.154 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZOFRAN DR / ONDANSETRON, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCIÓN ORAL RÁPIDA, ONDANSETRON 4 mg, ONDANSETRON 8 mg.-
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4046/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019356-07-2.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0929/13.-	Prospectos de fs. 277 a 287, 294 a 304 y 311 a 321, e información para el paciente de fs. 288 a 293, 305 a 310 y 322 a 327, corresponde desglosar de fs. 277 a 287 y 288 a 293.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 39.154 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
mes de..... 03 JUN 2015

Expediente N° 1-0047-0000-020616-13-0

DISPOSICIÓN N° **4427**

nc

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

d

4427



03 JUN 2015

PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta bajo receta

Industria Inglesa

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido liofilizado de disolución oral rápida de **ZOFRAN® DR 4 mg** contiene: Ondansetron 4,000 mg; gelatina 5,000 mg; manitol 3,750 mg; aspartamo 0,625 mg; metil hidroxibenzoato de sodio 0,056 mg; propil hidroxibenzoato de sodio 6,900 mcg; sabor frutilla 17.C5.6217 0,125 mg.

Cada comprimido liofilizado de disolución oral rápida de **ZOFRAN® DR 8 mg** contiene: Ondansetron 8,000 mg; gelatina 10,000 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.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiemético y antinauseoso, antagonista de receptores de serotonina (5HT₃) (Código ATC: A04A A01).

INDICACIONES*Adultos*

Manejo de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxica, prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios.

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS***Propiedades farmacodinámicas***

Ondansetron es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor de 5HT₃. Se desconoce su modo de acción preciso en el control de las náuseas y los vómitos. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden producir la liberación de 5HT en el intestino delgado iniciando el reflejo de vómitos mediante la activación de los aferentes vagales a través de los receptores de 5HT₃. Ondansetron bloquea el inicio de este reflejo. La activación de los aferentes vagales también puede producir una liberación de 5HT en el área postrema, ubicada en el piso del cuarto ventrículo, y esto también puede promover el vómito a través de un mecanismo central. De este modo, el efecto de ondansetron en el manejo de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxica probablemente se debe al antagonismo de los receptores de 5HT₃ sobre las neuronas ubicadas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los mecanismos de acción en las náuseas y los vómitos post-quirúrgicos se desconocen, pero pueden existir vías comunes con náuseas y vómitos inducidos por agentes citotóxicos.

Ondansetron no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

Prolongación del intervalo QT

El efecto de ondansetron en el intervalo QTc se ha evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino) en 58 adultos sanos, hombres y mujeres. Las dosis de ondansetron incluyeron 8 mg y 32 mg administrados mediante infusión intravenosa durante 15 minutos. Para la dosis más alta estudiada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90 %) en QTcF respecto a placebo después de la corrección basal fue de 19,6 (21,5) msec. Para la dosis más baja estudiada de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90 %) en QTcF respecto a placebo después

Página 1 de 11

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

4427



de la corrección basal fue de 5,8 (7,8) mseg. En este estudio no hubo medidas de QTcF mayores de 480 mseg y las prolongaciones de QTcF no fueron superiores a 60 mseg. No se observaron cambios significativos en las medidas electrocardiográficas en PR o en los intervalos QRS.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, en 415 pacientes entre 1 y 18 años (S3AB3006) se evaluó la eficacia de ondansetrón en el control de emesis y náuseas inducidos por quimioterapia. En los días de la quimioterapia los pacientes recibieron 5 mg/m² de ondansetrón por vía intravenosa más 4 mg de ondansetrón por vía oral tras 8-12 horas u 0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa más placebo administrado por vía oral 8-12 horas después. Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia fue del 49 % (5 mg/m² intravenoso + ondansetrón 4 mg oral) y 41% (0,45 mg/kg intravenoso + placebo oral). Tras la administración de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 3 días.

Un ensayo clínico doble-cego, aleatorizado y controlado por placebo (S3AB4003), en 438 pacientes de entre 1 y 17 años, demostró control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia en:

- 73 % de los pacientes que recibieron ondansetrón intravenoso a una dosis de 5 mg/m², junto con 2-4 mg de dexametasona oral.
- 71 % de los pacientes que recibieron ondansetrón en jarabe a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona oral en los días de quimioterapia.

Tras la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencias en la incidencia o naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

Se evaluó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades entre 6 y 48 meses en un ensayo abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg/kg de ondansetrón, administrado 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y a las 4 horas y 8 horas después de la primera dosis. Se alcanzó el control total de la emesis en el 56% de los pacientes.

En otro ensayo clínico abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A239) se evaluó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguida de dos dosis orales de 4 mg de ondansetrón para niños menores de 12 años y 8 mg para niños ≥ 12 años (número total de niños n=28). El control total de la emesis se alcanzó en el 42 % de los pacientes.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Se evaluó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos Post-operatorios en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en 670 niños de edades entre 1 y 24 meses (edad post- conceptual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado ≤ III según la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists). Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de pacientes que experimentó al menos un episodio de vómitos durante el periodo de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor en el grupo de pacientes con placebo que para los pacientes que recibieron ondansetrón (28 % vs. 11 %; p<0,0001).

Se han realizado cuatro estudios doble-cego, controlados por placebo en 1.469 pacientes, (niños y niñas de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis única de ondansetrón intravenoso (0,1 mg/kg en pacientes pediátricos de 40 kg de peso o menos; 4 mg en pacientes pediátricos de más de 40 kg de peso; número de pacientes = 735) o a placebo (número de pacientes = 734). El fármaco de estudio se administró durante al menos 30 segundos, inmediatamente antes o tras la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz en la prevención de náuseas y vómitos que el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Prevención y tratamiento de NVPO en pacientes pediátricos –Respuesta al tratamiento a las 24 horas.

Estudio	Criterio de valoración	Ondansetron %	Placebo %	Valor p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	Sin náuseas	64	51	0,004
S3GT11	Sin emesis	60	47	0,004

CR = sin episodios eméticos, de rescate o retiro.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración oral de ondansetron, la absorción es rápida y completa desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Las concentraciones máximas plasmáticas se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la dosis. Con respecto a dosis superiores a 8 mg, el incremento que se produce en la exposición sistémica del ondansetron con relación a la dosis supera la proporcionalidad; esto puede reflejar una cierta reducción en el metabolismo de primer paso al administrarse dosis orales más altas. La biodisponibilidad media en hombres sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55 % al 60%. La biodisponibilidad se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no así por los antiácidos.

Distribución

La biodisponibilidad de ondansetron después de la administración oral, intravenosa e intramuscular es similar con una vida media de eliminación de aproximadamente 3 horas y un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 140 l. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetron por las vías intramuscular e intravenosa es equivalente. Ondansetron no se une altamente a las proteínas (70%-76%).

Eliminación

Ondansetron se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas.

Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta intacta en la orina en forma inalterada. La ausencia de la enzima CYP2D6 (el polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto sobre la farmacocinética de ondansetron. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetron no cambian con las dosis reiteradas.

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a una intervención quirúrgica, el clearance normalizado a su peso fue aproximadamente un 30 % más lento que en pacientes entre 5 y 24 meses (n = 22) pero comparable a los pacientes de 3 a 12 años. La semivida que se comunicó en la población de pacientes de 1 a 4 meses fue de una media de 6,7 horas, comparada con 2,9 horas en pacientes de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes de 1 a 4 meses pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución para fármacos solubles en agua, como ondansetron.

En un estudio de 21 pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años, sometidos a cirugía electiva con anestesia general, se redujeron los valores absolutos tanto del clearance como del volumen de distribución de ondansetron en comparación con los valores de pacientes adultos.

La magnitud del cambio se relacionó con la edad, y el clearance disminuyó desde aproximadamente 300 ml/min a los 12 años hasta 100 ml/min a los 3 años. El volumen de distribución disminuyó desde aproximadamente 75 l a los 12 años hasta 17 l a los 3 años. El uso de la posología basada en el peso (0,1 mg/kg hasta 4 mg máximo) compensa estos cambios y es efectivo en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

4427



Se realizó un análisis farmacocinético de la población tras la administración intravenosa de ondansetrón en 428 personas (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años. Basándose en este análisis, la exposición sistémica (ABC) de ondansetrón tras la administración oral o intravenosa en niños y adolescentes fue comparable a la de adultos, con la excepción de lactantes de 1 a 4 meses. El volumen de distribución se relacionó con la edad y fue menor en adultos que en lactantes y niños. El clearance se relacionó con el peso pero no con la edad, a excepción de lactantes de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el clearance relacionado con la edad en lactantes de 1 a 4 meses o simplemente es inherente a la variabilidad debida al bajo número de personas estudiadas en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirán una dosis única en náuseas y vómitos postoperatorios, no se espera que un clearance disminuido sea clínicamente relevante.

Pacientes de edad avanzada

Estudios llevados a cabo con voluntarios ancianos sanos han mostrado ligeros incrementos asociados a la edad, aunque de escasa significación clínica, tanto de la biodisponibilidad oral como de la semivida de eliminación de ondansetrón.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina >15 ml/min– 60 ml/min), el clearance sistémico y el volumen de distribución se reducen, resultando un aumento leve aunque clínicamente insignificante en la vida media de eliminación (5,4 hs). Un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal severa que requirieron hemodiálisis regularmente (estudiados entre diálisis) mostró que la farmacocinética de ondansetrón no se modificó en su esencia tras la administración intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática severa, el clearance sistémico está marcadamente reducido con vidas medias de eliminación (15-32 hs) y una biodisponibilidad oral que se acerca al 100%, debido a un metabolismo pre-sistémico reducido.

Género

La disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la tasa y velocidad de absorción por vía oral y están reducidos el clearance sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

ZOFRAN® DR comprimido liofilizado se administra por vía oral.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV) El potencial emetogénico del tratamiento contra el cáncer varía de acuerdo con las dosis y las combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizados. La elección de la pauta posológica debe ser determinado por la severidad de la emesis.

Adultos

Quimioterapia y radioterapia emetogénica

Se recomienda administrar una dosis de 8mg por vía oral, 1-2 horas antes del tratamiento, seguido de 8 mg 12 horas después.

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.

Quimioterapia altamente emetogénica (por ejemplo, con dosis altas de cisplatino)

En pacientes tratados con quimioterapia altamente emetogénica se recomienda administrar **ZOFRAN®** por vía intravenosa.

4427



Para proteger contra la emesis tardía o prolongada luego de las primeras 24 horas, debe continuarse con **ZOFRAN® DR**, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después del ciclo de tratamiento.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños \geq 6 meses y adolescentes

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en base a la superficie corporal o al peso – ver a continuación. Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS -Propiedades farmacodinámicas-**).

No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Cálculo de dosis por superficie corporal:

ZOFRAN® debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m^2 . La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días (ver a continuación Tabla 2). La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

Tabla 2. Dosis por superficie corporal, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia – Niños \geq 6 meses y adolescentes.

Superficie Corporal	Día 1 ^(a,b)	Días 2-6 ^(b)
$<0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 IV más 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas ^(c)
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 IV más 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas ^(c)

^a La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

^b La dosis total durante 24 horas no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

^c La dosis de 2 mg no puede obtenerse con los comprimidos de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos comprimidos iguales.

Cálculo de dosis por peso corporal

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS -Propiedades farmacodinámicas-**).

ZOFRAN® debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de $0,15 \text{ mg/kg}$. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

Deben administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días (ver a continuación la Tabla 3).

Tabla 3. Dosis por peso, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (Niños \geq 6 meses y adolescentes)

Peso	Día 1 ^(a,b)	Días 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de $0,15 \text{ mg/kg}$ cada 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas ^(c)
$> 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de $0,15 \text{ mg/kg}$ cada 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas ^(c)

^a La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

^b La dosis total durante 24 horas no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

4427



° La dosis de 2 mg no puede obtenerse con los comprimidos de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos comprimidos iguales.

Pacientes de edad avanzada

ZOFRAN® es bien tolerado en pacientes de más de 65 años sin variar la dosis, frecuencia de dosificación o vía de administración.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere variar la dosis diaria, frecuencia de dosis o vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática

El clearance de ondansetrón está significativamente reducido y la vida media sérica significativamente prolongada en sujetos con insuficiencia moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

La vida media de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en personas calificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Náuseas y Vómitos Post-quirúrgicos (NVPQ):

Adultos

Para la prevención de NVPQ, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados una hora antes de la anestesia.

Para el tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios establecidos se recomienda la administración de ondansetrón inyectable (ver Prospecto de ZOFRAN® Inyectable).

Población pediátrica

Náuseas y vómitos postoperatorios en niños ≥ 1 mes y adolescentes

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios; se recomienda una inyección lenta por vía intravenosa (ver Prospecto de ZOFRAN® Inyectable).

No hay datos del uso de ondansetrón en el tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios en niños menores de 2 años.

Pacientes de edad avanzada

Existe limitada experiencia sobre el uso de ZOFRAN® en la prevención y el tratamiento de NVPQ en los pacientes de edad avanzada, sin embargo, ondansetrón es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren modificaciones en la posología diaria, frecuencia de dosis o la vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática

La depuración de ZOFRAN® se ve significativamente reducida y la vida media sérica significativamente prolongada en sujetos con insuficiencia moderada o severa de la función hepática. En dichos pacientes no debe excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

La vida media de eliminación de ondansetrón en sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina no está alterada. En consecuencia, en dichos pacientes

4427



la administración reiterada dará niveles de exposición al fármaco que no son diferentes de aquellos observados en la población general. No se requiere modificación en la posología diaria ni en la frecuencia de dosificación.

CONTRAINDICACIONES

El uso concomitante con apomorfina está contraindicado, basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conocimiento al ser administrado ondansetron con clorhidrato de apomorfina.

Hipersensibilidad a ondansetrón o a otro antagonista de los receptores 5HT₃ (por ej.: granisetron, dolasetron) o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han informado casos de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor de 5HT₃.

Los acontecimientos respiratorios deben tratarse sintomáticamente y los médicos deben poner especial atención en los mismos, como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS -Propiedades farmacodinámicas-**).

Además, han sido reportados casos post-comercialización de *Torsade de Pointes* en pacientes recibiendo ondansetron. Ondansetron debe ser administrado con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc. Estas condiciones incluyen pacientes con alteraciones electrolíticas, fallo cardiaco congestivo, bradiarritmias, o pacientes a los que se les administra otra medicación que pueda derivar en prolongación del intervalo QT, o alteraciones electrolíticas.

Se debe corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón. Dado que se sabe que ondansetron aumenta el tiempo de tránsito del intestino grueso, los pacientes con signos de obstrucción intestinal sub-aguda deben monitorearse después de la administración.

En pacientes que se han sometido a una adenoamigdalectomía, la prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón podría enmascarar una hemorragia oculta. Por ello, dichos pacientes deben ser monitorizados con cuidado tras recibir ondansetrón.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón junto con quimioterapia hepatotóxica, deben ser vigilados para controlar cualquier alteración de la función hepática.

Vómitos y náuseas inducidas por quimioterapia: Cuando se calcula la dosis en mg/kg de peso corporal y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será más alta que si se administra una dosis única de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos. La comparación entre ensayos indica una eficacia similar de ambos regímenes (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS -Propiedades farmacodinámicas-**).

Información importante sobre algunos excipientes de este medicamento

ZOFRAN® DR contiene en su formulación aspartamo. **ZOFRAN® DR** puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

ZOFRAN® DR puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio.

ZOFRAN® DR puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente broncoespasmo porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia de que ondansetron induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos que comúnmente son coadministrados con este. Estudios específicos han demostrado que no hay

Página 7 de 41

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

interacciones cuando se administra ondansetron con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

Ondansetron se metaboliza a través de múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetron, la inhibición enzimática o la actividad reducida de una enzima (por ej.: Deficiencia genética de CYP2D6) se compensa normalmente por otras enzimas y debe producir poco o ningún cambio en la depuración o requerimiento posológico de ondansetron.

Se debe tener precaución cuando se coadministra ondansetron con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o fármacos que causan alteraciones electrolíticas (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Apomorfina

El uso concomitante con apomorfina está contraindicado, basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conocimiento al ser administrado ondansetron con clorhidrato de apomorfina.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina

En pacientes tratados con potentes inductores de CYP3A4 (es decir, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), la depuración oral de ondansetron aumentó y se redujeron las concentraciones de ondansetron en sangre.

Tramadol

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

El uso de ondansetron con fármacos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetron con fármacos cardiotoxicos (por ej. antraciclinas) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El programa de experimentación toxicológica en rata, conejo y perro anticipó la seguridad de ondansetron a las dosis utilizadas en los estudios clínicos. Este programa sólo ha encontrado toxicidad significativa en el Sistema Nervioso Central a dosis cercanas a las letales del fármaco, lo cual no se asoció con ningún cambio histopatológico. No se ha identificado ninguna otra toxicidad en órganos diana. Los cambios menores observados en los enzimas plasmáticos no se asociaron con patologías específicas en ningún tejido. Similarmente, ondansetron no mostró genotoxicidad en un amplio rango de ensayos y tampoco es teratogénico ni oncogénico.

Como sucede con otros muchos fármacos de naturaleza básica, ondansetron se fija reversiblemente a los tejidos que contienen melanina. Sin embargo, no se asoció este fenómeno con toxicidad en las especies examinadas. Ondansetron y sus metabolitos cruzan la barrera hematoencefálica sólo en pequeña cantidad.

Los estudios de transferencia placentaria en rata y conejo indican que el feto está expuesto a niveles bajos de productos asociados al fármaco durante el embarazo.

No se ha encontrado abuso potencial o riesgo de dependencia en animales.

En un estudio con canales iónicos cardíacos humanos clonados, se ha observado que ondansetron a concentraciones clínicamente relevantes, puede afectar a la repolarización cardíaca por medio del bloqueo de los canales de potasio HERG. En un estudio sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, se observó que ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS -Propiedades farmacodinámicas-**).

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de ondansetron para uso en embarazo humano. La evaluación de estudios en animales experimentales no indica efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo del embrión, o el feto, el transcurso de la gestación y el desarrollo peri y postnatal. Sin embargo, dado que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, no se recomienda el uso de ondansetron en el embarazo.

442



Lactancia

Se ha demostrado que ondansetron se excreta en la leche de animales lactantes. Por consiguiente, se recomienda que las madres que reciben **ZOFAN®** no amamenten a sus bebés.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Ondansetrón no afecta las funciones psicomotrices ni causa sedación. No se esperan efectos perjudiciales en estas actividades como consecuencia de la farmacología de ondansetrón.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Los eventos clasificados como muy frecuentes comunes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron en general a partir de datos de los ensayos clínicos. La incidencia del placebo se tomó en cuenta. Los eventos clasificados como raros y muy raros generalmente se determinan a partir de los datos espontáneos post-venta.

Las siguientes frecuencias se estiman a las dosis estándares recomendadas de ondansetron de acuerdo con la indicación y formulación.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxis. Puede producir sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT₃.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Se han observado convulsiones, trastornos del movimiento incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas, crisis oculogíricas y discinesia sin evidencia definitiva de secuelas clínicas persistentes.

Raras: Vértigos durante una administración IV rápida de ondansetrón.

Trastornos visuales

Raras: Perturbaciones visuales transitorias (por ej.: Visión borrosa) durante la administración IV.

Muy raras: Ceguera transitoria predominantemente durante la administración intravenosa.

La mayoría de los casos de ceguera informados se resolvieron dentro de los 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterápicos, que incluyeron cisplatino. Algunos casos de ceguera transitoria se informaron como corticales respecto de su origen.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Arritmias, dolor de pecho con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raras: Prolongación del intervalo QTc (incluyendo *Torsade de Pointes*).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de enrojecimiento o calor.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Constipación.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de la función hepática*.

*Estos eventos se observaron comúnmente en pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

4427



SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

Se sabe poco en la actualidad sobre la sobredosis con ondansetron, sin embargo, un limitado número de pacientes recibió sobredosis. Las manifestaciones que se han informado incluyen perturbaciones visuales, constipación severa, hipotensión (y desfallecimiento) y un episodio vasovagal con bloqueo-auriculoventricular transitorio de segundo grado. En todos los casos, los eventos se resolvieron completamente.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis dependiente. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento del electrocardiograma.

Tratamiento

No hay antídoto específico para ondansetron, por lo tanto, en todos los casos de sospechas de sobredosis, debe administrarse el tratamiento sintomático y de soporte según corresponda.

No se recomienda la administración de ipecacuana para tratar la sobredosis con ondansetrón ya que no es probable que los pacientes respondan, debido a la acción antiemética de ZOFRAN®.

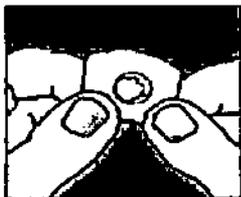
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

INSTRUCCIONES DE USO/PRECAUCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN

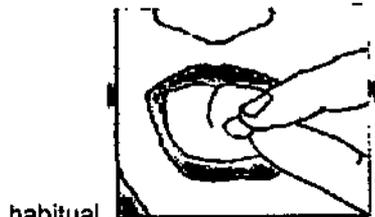
Despegar la cubierta de aluminio del blíster de un alvéolo y retirar cuidadosamente el comprimido liofilizado de disolución oral rápida de ZOFRAN® DR.



No intentar sacar los comprimidos liofilizados de disolución oral rápida de ZOFRAN® DR rompiendo la cubierta de aluminio.



Colocar el comprimido liofilizado de disolución oral rápida en la parte superior de la lengua, donde se dispersará en cuestión de segundos y luego tragar de la forma



habitual.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

d



127

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10 comprimidos liofilizados de disolución oral rápida.

CONSERVACIÓN

Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: CATALENT UK SWINDON ZYDIS LIMITED, Inglaterra.

Acondicionado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH, Alemania.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

SmPC España – Julio 2013

Fecha de última revisión: .../.../..... Disp. N°.

Página 11 de 11

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE
Información para el paciente

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

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es **ZOFRAN® DR** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **ZOFRAN® DR**
3. Cómo tomar **ZOFRAN® DR**
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de **ZOFRAN® DR**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZOFRAN® DR y para qué se utiliza

ZOFRAN® DR pertenece al grupo de medicamentos denominados antieméticos.

Ondansetrón se utiliza para:

- prevenir las náuseas y los vómitos causados por
 - la quimioterapia en el tratamiento del cáncer en adultos y niños mayores de 6 meses de edad.
 - la radioterapia en el tratamiento del cáncer en adultos.
- prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios en adultos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZOFRAN® DR

No tome ZOFRAN® DR

- Si es alérgico (hipersensible) a ondansetrón o a cualquiera de los componentes de **ZOFRAN® DR** (Ver "Contenido del prospecto -punto 6").
 - Si tiene o ha tenido alguna **reacción alérgica** (hipersensibilidad) con otros antieméticos (por ejemplo, granisetron o dolasetron).
 - Si está tomando apomorfina (medicamento usado para tratar la enfermedad de Parkinson).
- Si considera que esto le aplica, consulte con su médico antes de tomar **ZOFRAN® DR**

-Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar **ZOFRAN® DR**.

- Si padece un **bloqueo en el intestino** o si sufre de **estreñimiento grave**. **ZOFRAN® DR** puede aumentar el bloqueo o el estreñimiento.
- Si alguna vez ha tenido **problemas de corazón, incluyendo ritmo cardiaco irregular (arritmia)**.
- Si está siendo sometido a una operación de amígdalas.
- Si tiene **problemas de hígado**.
- Si le van a realizar alguna prueba diagnóstica (incluidos análisis de sangre, orina, pruebas cutáneas que utilizan alérgenos, etc.) comunique a su médico que está tomando este medicamento, ya que puede alterar los resultados.

Uso de ZOFRAN® DR con otros medicamentos

Página 1 de 6

~~ClaroSmithKline Argentina S.A.~~
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA



Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

En particular, es importante informar al médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento o ajustar la dosis de alguno de ellos:

- **rifampicina** (antibiótico usado para tratar infecciones tales como la **tuberculosis**).
- **tramadol** (medicamento usado para tratar el **dolor**).
- **fenitoína** o **carbamecepina** (medicamentos utilizados para tratar la **epilepsia**).
- medicamentos utilizados para tratar **problemas del corazón** como alteraciones en los latidos (antiarrítmicos) y/o para tratar la **tensión alta** (betabloqueantes).
- **haloperidol** o **metadona** (medicamentos que pueden afectar al **corazón**).
- **antraciclinas** y **trastuzumab** (medicamentos utilizados para tratar el **cáncer**).

Informe a su médico si está tomando alguno de estos medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Al igual que con otros fármacos, **no debe utilizar ZOFRAN® DR durante el embarazo**, especialmente durante el primer trimestre, a menos que el beneficio esperado para la paciente supere cualquier riesgo para el feto.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con ZOFRAN® DR, informe a su médico.

No se recomienda amamantar durante el tratamiento con ZOFRAN® DR. Los ingredientes de ZOFRAN® DR (ondansetrón) pueden pasar a la leche materna y pueden afectar a su bebé.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **ZOFRAN® DR** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **ZOFRAN® DR** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que **ZOFRAN® DR** pueda afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

ZOFRAN® DR contiene aspartamo; parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio y parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio.

Este medicamento puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo, sal de sodio y parahidroxibenzoato de propilo, sal de sodio.

3. Cómo tomar ZOFRAN® DR

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

Recuerde tomar su medicamento. Su médico le indicará la duración de su tratamiento con **ZOFRAN® DR**. No suspenda el tratamiento antes.

Náuseas y vómitos causados por quimioterapia o radioterapia

Adultos

Dos comprimidos liofilizados de **ZOFRAN® DR** (8 mg) 1-2 horas antes del tratamiento médico potencialmente causante de las náuseas y los vómitos, y a continuación 2 comprimidos liofilizados de **ZOFRAN® DR** (8 mg) 12 horas más tarde.

Para prevenir las náuseas y vómitos en días posteriores, continúe tomando 2 comprimidos liofilizados de **ZOFRAN® DR** (8 mg) cada 12 horas durante cinco días.

427



Náuseas y vómitos causados por quimioterapia

Niños mayores de 6 meses y adolescentes

El médico decidirá la dosis en función del peso o de la superficie corporal de su hijo.

Normalmente, doce horas después de la quimioterapia su hijo recibirá ondansetron por vía oral.

La dosis habitual es de 4 mg dos veces al día y puede continuar durante un periodo de hasta 5 días.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Adultos

Para prevenir náuseas y vómitos después de una intervención quirúrgica, 4 comprimidos liofilizados de ZOFRAN® DR (16 mg) 1 hora antes de la anestesia.

Niños

No se dispone de datos sobre la administración por vía oral de ZOFRAN® DR en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en niños.

Ajustes de la dosis

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con problemas hepáticos, la dosis debe ajustarse a un máximo de 8 mg diarios de ZOFRAN® DR.

Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal o metabolizadores lentos de esparteína / debrisoquina

No es necesario modificar la dosis diaria o la frecuencia de la dosis o la vía de administración.

Duración del tratamiento

Su médico decidirá la duración de su tratamiento con ZOFRAN® DR. No suspenda el tratamiento antes. Si estima que la acción de ZOFRAN® DR es demasiado fuerte o débil, **comuníquese a su médico.**

ZOFRAN® DR es un tipo de comprimido liofilizado que, al depositarse en la parte superior de la lengua, desaparece muy rápidamente.

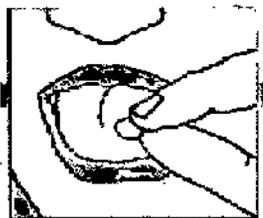
Despegar la cubierta de aluminio del blister de un alvéolo y retirar cuidadosamente el comprimido liofilizado de disolución oral rápida de ZOFRAN® DR



No intentar sacar los comprimidos liofilizados de disolución oral rápida de ZOFRAN® DR rompiendo la cubierta de aluminio ya que el comprimido liofilizado es muy frágil y rompería por dentro.



Colocar el comprimido liofilizado de disolución oral rápida en la parte superior de la lengua, donde se dispersará en cuestión de segundos y luego tragar de la forma



habitual.

Si toma más ZOFRAN® DR del que debiera

En caso de sobredosificación, los síntomas que pueden aparecer son: problemas de visión, presión baja (lo que puede causar mareos o desmayos) y palpitaciones (latido irregular del corazón).

Si usted ha tomado más ZOFRAN® DR de lo que debe, consulte inmediatamente a su médico o ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar ZOFRAN® DR

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. No aumentar ni disminuir la dosis sin autorización del médico.

En caso de que olvide tomar una dosis de ZOFRAN® DR y presente molestias o vómitos, tome otra dosis tan pronto como sea posible. Luego, continúe tomando el medicamento como se le ha indicado.

En caso de que olvide tomar una dosis de ZOFRAN® DR y no presente molestias, espere a la siguiente toma y continúe tomando el medicamento como se le ha indicado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos ZOFRAN® DR puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los sufran.

Si usted padece eventos adversos, consulte a su médico. Esto incluye eventos adversos no listados en este prospecto.

"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".

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

-Reacciones adversas muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes que toman ZOFRAN® DR:

- dolor de cabeza

- Reacciones adversas frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes que toman ZOFRAN® DR:

- sensación de calor o rubor
- estreñimiento

-Reacciones adversas poco frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes que toman ZOFRAN® DR:

- movimientos giratorios ascendentes de los ojos, rigidez muscular anormal, movimientos del cuerpo, temblor
- convulsiones

4427



- latidos lentos o irregulares del corazón
- presión sanguínea más baja de lo normal (hipotensión)
- hipo
- aumento de los niveles en los resultados de pruebas sanguíneas de comprobación del funcionamiento del hígado

-Reacciones adversas raras

Pueden afectar a **menos de 1 de cada 1.000 pacientes** que toman **ZOFRAN® DR**:

- aparición repentina de pitos y dolor u opresión en el pecho
- hinchazón de párpados, cara, labios, boca o lengua
- erupción en la piel o urticaria en cualquier parte del cuerpo
- alteración del ritmo cardiaco (en ocasiones pueda causar una pérdida repentina del conocimiento)
- visión borrosa

Si experimenta alguno de estos síntomas, **deje de tomar el medicamento inmediatamente y consulte a su médico.**

- Reacciones adversas muy raros

Pueden afectar a **menos de 1 de cada 10.000 pacientes** que toman **ZOFRAN® DR**:

- ceguera transitoria, que normalmente se resuelve en 20 minutos.
- alteraciones en el electrocardiograma

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de estos síntomas.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto.

5. Conservación de ZOFRAN® DR

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

Almacenar a una temperatura inferior a los 30°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZOFRAN® DR 4 mg liofilizado oral

El principio activo es ondansetrón.

Cada comprimido liofilizado de disolución oral rápida de **ZOFRAN® DR** contiene 4 mg: Ondansetron 4,000 mg. Excipientes: gelatina; manitol; aspartamo; metil hidroxibenzoato de sodio; propil hidroxibenzoato de sodio; sabor frutilla 17.C5.6217.

Cada comprimido liofilizado de disolución oral rápida de **ZOFRAN® DR** contiene 8 mg: Ondansetron 8,000 mg. Excipientes: gelatina; manitol; aspartamo; metil hidroxibenzoato de sodio; propil hidroxibenzoato de sodio; sabor frutilla 17.C5.6217.

Aspecto del producto y contenido del envase

ZOFRAN® DR se presenta en envases conteniendo 10 comprimidos liofilizados de disolución oral rápida.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: CATALENT UK SWINDON ZYDIS LIMITED, Inglaterra.

Acondicionado por: Aspen Bad Oldesloe GmbH, Alemania.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Página 5 de 6

~~GlaxoSmithKline Argentina S.A.~~
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

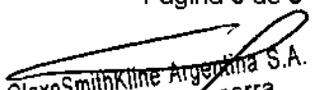


4428

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE
GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

SmPC España – Julio 2013
Fecha de última revisión: .../.../... Disp. N°.....

Página 6 de 6


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA