



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 7112

BUENOS AIRES, 01 JUL 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006222-16-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZOFRAN / ONDANSETRON BASE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, ONDANSETRON BASE 2 mg/ml - COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCION ORAL RAPIDA, ONDANSETRON 4 mg - 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 7112

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 ZOFTRAN / ONDANSETRON BASE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, ONDANSETRON BASE 2 mg/ml - COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCION ORAL RAPIDA, ONDANSETRON 4 mg - 8 mg, aprobada por Certificado N° 39.154 y Disposición N° 4046/07 propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 111, para los prospectos y de fojas 113 a 130, para la información para el paciente.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

7 1 1 2

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4046/07 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 81 y la información para el paciente autorizada por las fojas 113 a 118 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 modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 39.154 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

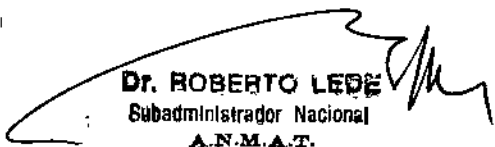
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006222-16-9

DISPOSICIÓN N°

7 1 1 2

Jfs


Dr. ROBERTO LEDEZMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP

d



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7112** 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 NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZOFRAN / ONDANSETRON BASE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, ONDANSETRON BASE 2 mg/ml – COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCION ORAL RAPIDA, ONDANSETRON 4 mg – 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° 3680/15.-	Prospectos de fs. 67 a 111, corresponde desglosar de fs. 67 a 81. Información para el paciente de fs. 113 a 130, corresponde desglosar de fs. 113 a 118.-

7

VP
2



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 39.154 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **01 JUL 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-006222-16-9

DISPOSICIÓN N° **7112**

Jfs


Dr. ROBERTO LEDEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
J

ORIGINAL



01 JUL 2016

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

7772

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 mililitro de solución acuosa contiene:

Ondansetron base (como clh. de ondansetron 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:

Ondansetron Base (Como clorhidrato de ondansetron dihidratado).....4 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:

Ondansetron Base (Como clorhidrato de ondansetron dihidratado).....8 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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiemético y antinauseoso, antagonista de receptores de serotonina (5HT₃).

Código ATC: A04A A01.

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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7112



Zofran® DR – COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS:

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.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

El ondansetrón es un antagonista potente y muy selectivo de los receptores 5HT₃. 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 5HT 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 5HT₃. El 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-HT₃ situados en neuronas que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

Formulación oral e inyección

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 del ondansetrón sobre el intervalo QTc se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, de grupos cruzados, con doble enmascaramiento, 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 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 del ondansetrón no se modifican con la administración repetida.

Absorción

Formulación oral:

Tras la administración por vía oral, el 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 1 12



aumento de la exposición sistémica al 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. 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 alimento, pero no se ve afectada por los antiácidos.

Inyección:

Se alcanza una exposición sistémica equivalente tras la administración del ondansetrón por vía i.m. o i.v.

Distribución

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

La distribución y eliminación del ondansetrón en pacientes adultos es similar tras la administración por vía oral, i.m. o i.v., con un volumen de distribución en equilibrio de alrededor de 140 l.

Metabolismo

El 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 del ondansetrón.

Eliminación

El 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 del ondansetrón es similar tras la administración por vía oral, i.m. o i.v., con una semivida de eliminación terminal de alrededor de 3 horas.

Poblaciones especiales de pacientes

• *Sexo*

Se han observado diferencias en la distribución y eliminación del 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 del aclaramiento sistémico y del volumen de distribución (tras introducir un ajuste respecto al peso).

• *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 pacientes de entre 3 y 12 años. La semivida 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 el ondansetrón.

En los pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años de edad a los que se practicó una intervención quirúrgica electiva bajo anestesia general, los valores absolutos del aclaramiento y el volumen de distribución del ondansetrón fueron inferiores a los de los pacientes adultos.

Ambos parámetros aumentaron de una 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 del aclaramiento y del volumen de distribución respecto al peso corporal, los valores de estos parámetros

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



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 i.v. Según lo indicado por este análisis, la exposición sistémica (AUC) al ondansetrón tras la administración oral o i.v. 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 del aclaramiento 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.

• **Pacientes de edad avanzada**

Los estudios iniciales de fase I realizados en voluntarios sanos de edad avanzada pusieron de manifiesto una ligera disminución del aclaramiento en relación con la edad, así como un aumento de la semivida del ondansetrón. Sin embargo, la variabilidad intraindividual existente produjo un considerable solapamiento de los parámetros farmacocinéticos entre los individuos jóvenes (edad < 65 años) y los ancianos (edad \geq 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 exposición-respuesta predicen un efecto superior sobre el intervalo QTcF en los pacientes de edad \geq 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 (véase POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION - Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en pacientes de edad avanzada).

• **Disfunción renal**

En los pacientes con una disfunción renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 - 60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución están reducidos tras la administración i.v. de ondansetrón, y ello comporta un aumento ligero, aunque sin trascendencia clínica, de la semivida 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 del ondansetrón era prácticamente la misma tras la administración i.v.

• **Disfunción hepática**

En los pacientes con una disfunción hepática grave, el aclaramiento sistémico del ondansetrón se ve notablemente reducido, con una prolongación de las semividas 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 del ondansetrón en el control de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia anticancerosa en un ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento, realizado en 415 pacientes de entre 1 y 18 años de edad (S3A13006). En los días de quimioterapia, los pacientes recibieron o bien ondansetrón en dosis de 5 mg/m² por vía i.v. y ondansetrón en dosis de 4

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



mg por vía oral al cabo de 8 a 12 horas, o bien ondansetrón en dosis de 0,45 mg/kg por vía i.v. 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/m² por vía i.v. y 4 mg de ondansetrón por vía oral) y del 41% (0,45 mg/kg por vía i.v. 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.

Un ensayo clínico aleatorizado, comparativo con placebo y con doble enmascaramiento (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 intravenosa a una dosis de 5 mg/m² 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 del 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 i.v., 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.

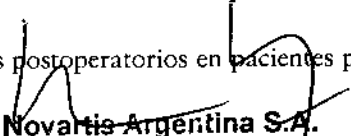
En otro estudio de un solo grupo de pacientes, no comparativo y sin enmascaramiento (S3A239), se investigó la eficacia de una dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía i.v., seguida de dos dosis de ondansetrón oral de 4 mg en los niños de edad < 12 años y de 8 mg en los niños de edad ≥ 12 años (número 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 con doble enmascaramiento, llevado a cabo en 670 niños de entre 1 y 24 meses de edad (edad postconcepción ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). En los pacientes incluidos se había programado una intervención quirúrgica electiva bajo anestesia general y tenían una clasificación 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 con doble enmascaramiento, 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 i.v. (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. El 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 3.

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


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

7102



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 náuseas	60	47	0,004

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

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

En un estudio con canales iónicos cardíacos humanos clonados se ha observado que el 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 el ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis-dependiente (véase *CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Prolongación del intervalo QT*).

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

El 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.

Liofilizado oral:

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

Modo de administración

NO intentar sacar las unidades liofilizadas orales de ZOFRAN® DR presionando para romper y atravesar la lámina de aluminio
 SEPARAR la lámina de aluminio de un alvéolo y sacar CUIDADOSAMENTE la unidad liofilizada oral de ZOFRAN® DR.
 Colocar ZOFRAN® DR sobre la lengua, en donde se dispersará en unos segundos, y a continuación tragar.

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 atravesase 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.

Inyección:

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

7102



Una ampolla de 4 mg deberá utilizarse solamente para la administración de una dosis de 4 mg.

Una ampolla de 8 mg deberá utilizarse solamente para la administración de una dosis de 8 mg.

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 del ondansetrón para inyección sin conservantes en solución salina al 0,9% en peso/volumen o en solución glucosada al 5% en peso/volumen son estables en jeringas de polipropileno. En consecuencia, se considera que el 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 i.v. deberán prepararse en el momento de la infusión y en las condiciones asépticas apropiadas.

Compatibilidad con líquidos i.v.

Los estudios de compatibilidad han mostrado que el 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 i.v.:

- Solución salina al 0,9% en peso/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución glucosada al 5% en peso/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de manitol al 10% en peso/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de Ringer para infusión i.v.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3% en peso/volumen y cloruro de sodio al 0,9% en peso volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3% en peso/volumen y glucosa al 5% en peso volumen para infusión i.v. BP.

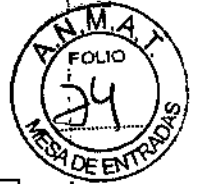
Compatibilidad con otros fármacos:

El ondansetrón puede administrarse mediante infusión i.v. 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 del 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.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imiltzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

7112



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 i.v. 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 i.v. 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 i.v. en embolada de una duración aproximada de 5 minutos.
Dexametasona	Pueden administrarse 20 mg de fosfato sódico de dexametasona en forma de inyección i.v. 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 el 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.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

El potencial emetogénico 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*

Liofilizado oral:

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 período de hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada es de 8 mg a tomar dos veces al día.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

La dosis recomendada de ondansetrón por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.) 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 i.v. mediante una infusión realizada a lo largo de 15 minutos. No deberá administrarse una dosis por vía i.v. 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 i.v., administrada inmediatamente antes de la quimioterapia.

La dosis i.v. 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 i.m. o i.v. 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 i.v. o i.m., 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)*

Liofilizado oral e inyección:

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, el ondansetrón se administró mediante una infusión i.v. 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:

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 5 mg/m². 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 1). La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis individuales) no debe exceder la dosis de 32 mg para adultos.

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 i.v. 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 i.v. 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 i.v. 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:

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa única no debe superar los 8 mg. El día 1 pueden administrarse otras dos dosis por vía i.v., a intervalos de 4 horas. La dosificación oral puede comenzar doce horas más tarde y puede continuarse por hasta 5 días (Tabla 2). 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)


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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*

Liofilizado oral

No es necesaria ninguna modificación de la dosis oral ni de la frecuencia de administración

Inyección

En los pacientes de edad igual o superior a 65 años, todas las dosis para administración i.v. 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 i.v. 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 i.v. 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. (Véase *CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / 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 del 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 i.v. u oral.

- *Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina*

La semivida de eliminación del 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 (NVPO)

Poblaciones

- *Náuseas y vómitos postoperatorios en adultos*

Liofilizado oral

Para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados 1 hora antes de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios ya establecidos, se recomienda la administración de ondansetrón mediante inyección.

Inyección

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

d



Para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, la posología recomendada de ondansetrón en inyección es una dosis única de 4 mg en inyección i.v. lenta o i.m., administrada en el momento de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios ya establecidos, se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección i.v. lenta o i.m.

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

Formulación oral

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 i.v. lenta (no menos de 30 segundos).

Inyección

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, el ondansetrón puede administrarse mediante una inyección i.v. 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, ya 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 del 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 i.v. u oral.

- **Pacientes con Metabolismo Deficiente de Esparteína/Debrisoquina**

La semivida de eliminación del 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.

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.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

ADVERTENCIAS

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT₃.

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de una forma dosis-dependiente (véase **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / 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. El ondansetrón deberá ser administrado con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar una

7 1 1 2



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 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 (véase 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.

Liofilizado oral

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

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay ninguna evidencia de que el 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 el ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.

El ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas del citocromo P450 hepático: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Dada la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar el 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 del ondansetrón o en las necesidades de dosis.

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

Tramadol

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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha determinado la seguridad del uso de ondansetrón en el embarazo humano. La evaluación de los estudios experimentales realizados con animales no señala efectos perjudiciales directos ni indirectos por lo que respecta al desarrollo del embrión, ni para el feto, el curso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal. No obstante, como los estudios realizados con animales no siempre predicen la respuesta en el ser humano, no se recomienda la administración de ondansetrón durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios realizados han demostrado que el ondansetrón pasa a la leche en animales en periodo de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia no amamenten a sus niños si están recibiendo tratamiento con ondansetrón.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

El 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

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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 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.

Trastornos del sistema inmunitario

Raros: reacciones de hipersensibilidad inmediata, a veces intensas, incluida la anafilaxis

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

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

Raros: mareo, principalmente durante una administración rápida por vía i.v.

Trastornos oculares

Raros: alteraciones visuales transitorias (por ejemplo, visión borrosa), principalmente durante la administración por vía i.v.

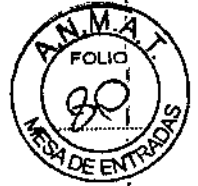
Muy raros: ceguera transitoria, principalmente durante la administración por vía i.v.

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.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 1 12



Trastornos cardíacos

Infrecuentes: 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.

Infrecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Infrecuentes: hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento.

Trastornos hepato biliares

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.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuentes: reacciones locales en el lugar donde se practicó la inyección i.v.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y signos

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 (véase 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 el ondansetrón; por consiguiente, en los casos de sospecha de sobredosificación, deberá utilizarse el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.

Otras medidas deberán aplicarse según esté indicado clínicamente o según las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si las hay.

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 Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648 , (011) 4658 7777

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apederado

7 1 1 2



PRESENTACIONES

Zofran®: Envases conteniendo 1, 5 y 50 ampollas por 2 ml y 4 ml.

Zofran® DR: Envases conteniendo 10 comprimidos liofilizados de disolución oral rápida.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Formulación oral:

Conservar a menos de 30°C.

Inyección:

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 N° 39.154.

Zofran®:

Elaborado por: Glaxo Wellcome S.A. – Strada Asolana 68 – S. Polo Di Torrile (PR), 43056 –Parma – Italia. Industria Italiana.

Acondicionado por: Glaxo Wellcome S.A. – Brasil - Estrada Dos Bandeirantes 8464 – Jacarepagua – Rio de Janeiro – Brasil

Zofran® DR:

Elaborado por: Catalent UK Swindon Zydis Limited – Frankland Road, Blagrove, Swindon SN5 8 Ru, Reino Unido. Industria Inglesa.

Acóndicionado 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

CDS: 26-Jun-2015

Tracking Number: 2015-PSB/GLC-0759-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

INFORMACION PARA EL PACIENTE

ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

ONDANSETRÓN

Inyección con 2 mg/ml
 Comprimido liofilizado oral de 4 mg
 Comprimido liofilizado oral de 8 mg
 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.

Composición de ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

ZOFRAN®

Cada mililitro de solución acuosa contiene:

Ondansetron base (como clh. de ondansetron 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:

Ondansetron Base (Como clorhidrato de ondansetron dihidratado).....4 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:

Ondansetron Base (Como clorhidrato de ondansetron dihidratado).....8 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

En este prospecto

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

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

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



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.

✓ Antes de utilizar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

No utilice ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

- si está tomando *apomorfina* (un fármaco utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson)
- si es **alérgico** (*hipersensible*) al ondansetrón o a cualquiera de los componentes de ZOFRAN® / ZOFRAN® DR
- Si cree que esto se da en su caso, no utilice ZOFRAN® / ZOFRAN® DR hasta haberlo consultado a su médico.

Tenga especial cuidado con ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

Antes de utilizar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR su médico debe saber:

- si es usted **alérgico** a medicamentos similares a ZOFRAN® / ZOFRAN® DR, como los que contienen *granisetron* 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.
- Si cree que en su caso se da alguna de estas circunstancias, **consúltelo a su médico.**

Otros medicamentos y ZOFRAN® / ZOFRAN® DR

Informe a su médico o farmacéutico 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)**)
- **tramadol** (un analgésico)
- **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**)
- Si está tomando alguno de estos medicamentos, **informe a su médico o farmacéutico.**

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.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 1 112



- Si se queda embarazada durante el tratamiento con ZOFTRAN® / ZOFTRAN® DR, informe de ello a su médico.

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

Liofilizado oral:

ZOFTRAN® 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.

✓ **Formas de utilizar ZOFTRAN® / ZOFTRAN® DR**

Qué cantidad utilizar

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

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

Si no está seguro, consúltelo a su médico o farmacéutico.

Liofilizado oral:

Para prevenir las náuseas y los vómitos después del tratamiento anticanceroso

El día del tratamiento:

La dosis habitual de ZOFTRAN® 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 ZOFTRAN® 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

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

Niños

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

Cómo utilizarlo

Liofilizado oral:


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Antes de tomar ZOFRAN® DR:

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

Cómo retirar ZOFRAN® DR del alvéolo:

- No intente presionar ZOFRAN® DR para que atravesara 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.

Inyección:

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 o farmacéutico.

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.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

7112



✓ Posibles efectos adversos

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

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

Consulte de inmediato a su médico si presenta estos síntomas. Deje de tomar ZOFRAN® / ZOFRAN® DR.

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®

Efectos secundarios infrecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- convulsiones
- espasmos o movimientos musculares involuntarios
- ritmo cardíaco lento o irregular
- dolor torácico
- tensión arterial baja
- hipo


Efectos secundarios infrecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- aumento de sustancias (*enzimas*) producidas por el hígado.

Efectos secundarios raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

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


Novartis Argentina S.A.
Fern. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7 1 12



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.

→ Informe a su médico o farmacéutico en el caso de que alguno de los efectos secundarios enumerados llegue a ser intenso o molesto, o si observa cualquier efecto secundario que no se mencione en este prospecto.

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

Formulación oral:

Conservar a menos de 30°C.

Inyección:

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, 5 y 50 ampollas por 2 ml y 4 ml.

Zofran® DR: 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*

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

Zofran®:

Elaborado por: Glaxo Wellcome S.A. – Strada Asolana 68 – S. Polo Di Torrile (PR), 43056 –Parma – Italia. Industria Italiana.

Acondicionado por: Glaxo Wellcome S.A. – Brasil - Estrada Dos Bandeirantes 8464 – Jacarepagua – Rio de Janeiro – Brasil

Zofran® DR:

Elaborado por: Catalent UK Swindon Zydis Limited – Frankland Road, Blagrove, Swindon 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

BPL: 26-Jun-2015

Tracking Number: 2015-PSB/GLC-0759-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado