



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **8047**

BUENOS AIRES, 29 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017214-11-0 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. representante en Argentina de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto ZOFRAN DR / ONDANSETRON 4 mg – 8 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS LIOFILIZADOS DE DISOLUCIÓN ORAL RÁPIDA 4 mg – 8 mg, autorizado por el Certificado N° 39.154.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 142 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

*[Handwritten marks]*



DISPOSICIÓN N° **8 0 4 7**

*"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"*

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

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 6 a 23, desglosando de fojas 6 a 11 para la Especialidad Medicinal denominada ZOFRAN DR / ONDANSETRON 4 mg – 8 mg, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de GLAXOSMITHKLINE SERVICES UNLIMITED, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.154, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-017214-11-0

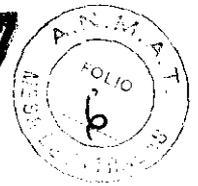
DISPOSICIÓN N° **8 0 4 7**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9  
4

8047



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 (5HT<sub>3</sub>)(Código ATC: A04AA01).

**INDICACIONES:** Manejo de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia, y prevención de náuseas y vómitos post-quirúrgicos en adultos.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

*Propiedades farmacodinámicas:*

Ondansetron es un antagonista potente, altamente selectivo del receptor de 5HT<sub>3</sub>. 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 5HT<sub>3</sub>. 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 citotóxica y radioterapia probablemente se debe al antagonismo de los receptores de 5HT<sub>3</sub> 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.

Aún no se estableció la función de ondansetron en el vómito inducido por opiáceos.

*Propiedades farmacocinéticas:*

Luego de la administración oral de ondansetron, la absorción es rápida con un pico máximo de concentración plasmática aproximadamente de 30 ng/ml, mantenida y lograda en aproximadamente 1,5 horas después de una dosis de 8 mg. La formulación de comprimidos tiene una biodisponibilidad oral absoluta del 60%. 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 en estado estacionario de aproximadamente 140 l. Ondansetron no se une altamente a las proteínas (70%-76%) y se depura de la circulación sistémica en forma predominante por metabolismo hepático a través de múltiples vías enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta intacta en la orina. 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.



Estudios realizados en voluntarios de edad avanzada han demostrado aumentos leves aunque clínicamente insignificantes relacionados con la edad, tanto en la biodisponibilidad oral (65%) como en la vida media (5hs) de ondansetron. Se demostraron diferencias entre sexos en la biodisponibilidad de ondansetron, donde las mujeres tienen un índice y grado de absorción mayor posterior a una dosis oral y, a su vez, volumen de distribución y clearance sistémico reducidos (ajustados por el peso).

En un estudio de 21 pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años, sometidos a cirugía electiva con anestesia general, los valores absolutos tanto del clearance como del volumen de distribución de ondansetron después de una única dosis intravenosa de 2 mg (3-7 años) ó 4 mg (8-12 años de edad) fueron reducidos. 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.

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina >15 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 ondansetron no se modificó en su esencia.

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

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

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

#### **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia:**

*Adultos:* 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 vía de administración y la dosis de **ZOFRAN®** deben ser flexibles y seleccionarse como se muestra a continuación.

Quimioterapia y radioterapia emetogénica: **ZOFRAN®** puede administrarse tanto por vía oral (como los comprimidos liofilizados de disolución oral rápida o comprimidos), intravenosa o intramuscular.

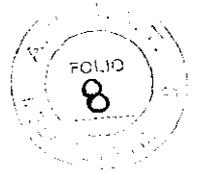
Para administración oral: 8 mg 1-2 horas antes del tratamiento, seguido de 8 mg 12 horas después.

Para proteger contra la emesis tardía o prolongada luego de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con **ZOFRAN®** debe continuarse hasta 5 días después del ciclo de tratamiento. La dosis recomendada para administración oral es de 8 mg dos veces por día.

Quimioterapia altamente emetogénica (por ejemplo, con dosis altas de cisplatino): **ZOFRAN®** puede administrarse ya sea por administración intravenosa o intramuscular.

Para proteger contra la emesis tardía o prolongada luego de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con **ZOFRAN®** debe continuarse hasta 5 días después del ciclo de tratamiento. La dosis recomendada para administración oral es de 8 mg dos veces por día.

*Niños:* **ZOFRAN®** puede administrarse como única dosis intravenosa de 5 mg/m<sup>2</sup> inmediatamente antes de la quimioterapia, seguido de 4 mg por vía oral doce horas después, debe continuarse con 4 mg por vía oral dos veces por día hasta 5 días después del ciclo de tratamiento.



*Pacientes de edad avanzada:* ZOFRAN® es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años y no se requieren modificaciones en la posología, la frecuencia de posología o la vía de administración.

**Náuseas y Vómitos Post-quirúrgicos (NVPQ):**

*Adultos: Para la prevención de NVPQ:* ZOFRAN® puede administrarse ya sea por vía oral (como los comprimidos liofilizados de disolución oral rápida o comprimidos), intravenosa o intramuscular.

*Para administración oral:* 16 mg una hora antes de la anestesia. Alternativamente, 8 mg una hora antes de la anestesia seguido por dos dosis adicionales de 8 mg con intervalos de 8 horas.

*Para el tratamiento de NVPQ establecido:* Se recomienda la administración intravenosa o intramuscular.

*Niños (a partir de los 2 años de edad): Para la prevención y el tratamiento de NVPQ:* Se recomienda la inyección intravenosa lenta.

*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, ZOFRAN® es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

**Para ambas indicaciones:**

*Pacientes con insuficiencia renal:* No se requieren modificaciones en la posología diaria o la frecuencia de administración 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.

*Pacientes con metabolismo escaso de esparteína/debrisoquina:* La vida media de eliminación de ondansetron en sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina no está alterada. En consecuencia, en dichos pacientes 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 cualquiera de los componentes de la preparación.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

Se han informado casos de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor de 5HT<sub>3</sub>.

Raramente se han informado cambios transitorios del ECG incluyendo prolongación del intervalo QT en pacientes recibiendo ondansetron. 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 anormalidades electrolíticas, con síndrome congénito de QT prolongado, en pacientes a los que se les administra otra medicación que pueda derivar en prolongación del intervalo QT, o en pacientes con perturbaciones en la conducción o en el ritmo cardíaco.

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.

GA

**Zofran® DR** contiene en su formulación aspartamo, por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con fenilcetonuria.

**Interacción con otros productos medicinales 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 interacciones farmacocinéticas cuando se administra ondansetron con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol 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.

*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.

**Embarazo y lactancia:**

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.

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

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria:**

En la evaluación psicomotriz, ondansetron no produce deficiencia en el rendimiento ni causa sedación.

**REACCIONES ADVERSAS:**

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), raramente ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ) y muy raramente ( $< 1/10.000$ ) incluyendo reportes aislados. Los eventos clasificados como muy comunes, comunes y poco comunes se determinaron en general a partir de datos de los ensayos clínicos. La incidencia del placebo se tomó en cuenta. Los eventos clasificados como muy raramente 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:*

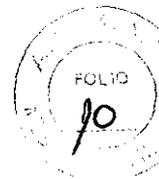
Raramente: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxis.

*Trastornos del sistema nervioso:*

Muy comunes: Cefalea.

Poco comunes: 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.

Raramente: Mareos durante la administración IV, los cuales en la mayoría de los casos se previenen o se resuelven alargando el período de infusión.

*Trastornos visuales:*

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

Muy raramente: 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 comunes: Arritmias, dolor de pecho con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Raramente: Prolongación del intervalo QT (incluyendo *Torsade de Pointes*)

*Trastornos vasculares:*

Comunes: Sensación de calor o sofocones.

Poco comunes: Hipotensión.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Poco comunes: Hipo.

*Trastornos gastrointestinales:*

Comunes: Constipación.

*Trastornos hepatobiliares:*

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

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

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

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 un episodio vasovagal con bloqueo-AV transitorio de segundo grado. En todos los casos, los eventos se resolvieron completamente. 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.

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/MANIPULACIÓN:**

No intentar empujar **ZOFRAN® DR** a través de la cubierta de aluminio.

Despegar la cubierta de aluminio del blister y retirar suavemente el **ZOFRAN® DR** (comprimido liofilizado de disolución oral rápida).

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

**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.

8047



Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: CATALENT UK SWINDON ZYDIS LIMITED, Inglaterra.

Acondicionado por: GlaxoSmithKline, 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.

GDS31/IPI08–GDS33/IPI09

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

A handwritten mark consisting of a large, stylized 'C' with a vertical line through it, and a smaller mark below it.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
MARLENA ARRIAGA GARCÍA  
Jefe - DIRECTORA TÉCNICA  
M.P. 15476

A large, handwritten signature in black ink is written over the stamp.