



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN Nº 6068**

**BUENOS AIRES, 01 OCT 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015398-10-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TIOSALIS / ONDANSETRÓN 4mg/2ml - 8mg/4ml, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 4mg/2ml - 8mg/4ml; aprobada por Certificado Nº 47.402.

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.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

51



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

**DISPOSICIÓN Nº 6068**

Que a fojas 59 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TIOSALIS / ONDANSETRÓN 4mg/2ml - 8mg/4ml, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 4mg/2ml - 8mg/4ml; aprobada por Certificado Nº 47.402 y Disposición Nº 5517/98, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 2 a 3, 9 a 10 y 16 a 17, para los rótulos y de fojas 4 a 8, 11 a 15 y 18 a 22, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 5517/98 los rótulos autorizados por las fojas 2 a 3 y los prospectos autorizados por las fojas 4 a 8 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° **6068**

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° 47.402 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015398-10-2

DISPOSICION N°

**6068**

js

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



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6068** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.402 y de acuerdo a lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TIOSALIS / ONDANSETRÓN 4mg/2ml - 8mg/4ml, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE 4mg/2ml - 8mg/4ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5517/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003491-98-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 5517/98.-	Rótulos de fs. 2 a 3, 9 a 10 y 16 a 17, corresponde desglosar de fs. 2 a 3. Prospectos de fs. 4 a 8, 11 a 15 y 18 a 22, corresponde desglosar de fs. 4 a 8.-

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.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.402 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010.

01 OCT 2010

Expediente N° 1-0047-0000-015398-10-2

DISPOSICIÓN N° **6068**

js

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



**PROYECTO DE RÓTULO**

**6068**

**TIOSALIS  
ONDANSETRÓN 4 mg/ 2 ml  
Solución Inyectable**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA  
INDUSTRIA ARGENTINA**

**ENVASES CONTENIENDO: 1 ampolla**

Cada ml de solución inyectable contiene:

Ondansetrón clorhidrato dihidrato*	2,50 mg*
Acido cítrico monohidrato	0,50 mg
Citrato de sodio	0,25 mg
Cloruro de sodio	9,00 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

\*equivalente a 2 mg de Ondansetrón base.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura entre 10 y 25°C en su envase original, protegido de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 47.402

Lote N°:


Vto:

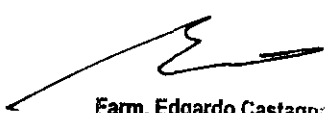
**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Josefina Gaeta, Farmacéutica.

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO POR:** Laboratorio GEMEPE S.A., General Aráoz de Lamadrid 1383, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones 5, 10, 20 y 50 ampollas, siendo esta última para uso hospitalario exclusivo.

  
**Ricardo M. López**  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
**Farm. Edgardo Castagn**  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.





**PROYECTO DE RÓTULO 6068**

**TIOSALIS  
ONDANSETRÓN 8 mg/ 4 ml  
Solución Inyectable**

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA  
INDUSTRIA ARGENTINA**

**ENVASES CONTENIENDO:** 1 ampolla

Cada ml de solución inyectable contiene:

Ondansetrón clorhidrato dihidrato*	2,50 mg*
Acido cítrico monohidrato	0,50 mg
Citrato de sodio	0,25 mg
Cloruro de sodio	9,00 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

\*equivalente a 2 mg de Ondansetrón base.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura entre 10 y 25°C en su envase original, protegido de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 47.402

Lote N°:

Vto:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Josefina Gaeta, Farmacéutica.

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO POR:** Laboratorio Gemepe S.A., General Aráoz de Lamadrid 1383, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 5, 10, 20 y 50 ampollas, siendo esta última para uso hospitalario exclusivo.*

**Ricardo M. López**  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**Farm. Edgardo Castagnoli**  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

**PROYECTO DE PROSPECTO 6068****TIOSALIS  
ONDANSETRÓN 4 mg/ 2 ml y 8 mg/ 4 ml  
Solución Inyectable**

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Cada ml de solución inyectable contiene:

Ondansetrón clorhidrato dihidrato*	2,50 mg*
Acido cítrico monohidrato	0,50 mg
Citrato de sodio	0,25 mg
Cloruro de sodio	9,00 mg
Agua para inyección c.s.p.	1,00 ml

\* equivalente a 2 mg de Ondansetrón base.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Ondansetrón es un antagonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (serotonina) localizados en las neuronas periféricas y en el sistema nervioso central.

**Clasificación ATC:** A04AA01

**INDICACIONES**

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica.  
Prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia emetogénica.  
Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post operatorios.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

*Mecanismo de acción:* El ondansetrón es un antagonista selectivo que actúa sobre los receptores 5-HT<sub>3</sub>. Su mecanismo de acción no ha sido totalmente caracterizado, esta droga no es un antagonista del receptor dopaminérgico.

**FARMACOCINÉTICA**

La perfusión de 8 mg de Ondansetrón resultó en un pico plasmático de 80-100 ng/ml. Una perfusión endovenosa continua de 1 mg/hora luego de la dosis inicial de carga, mantiene los niveles plasmáticos sobre 30 ng/ml durante las siguientes 24 horas. Luego de la administración endovenosa, el ondansetrón es extensamente metabolizado y eliminado por orina y heces. La mayoría de los metabolitos urinarios son conjugados glucurónidos (45%), conjugados sulfatos (20%) y productos de hidroxilación (10%).

Estudios de metabolismo *in vitro*, demostraron que el ondansetrón es un sustrato de las enzimas del Citocromo P<sub>450</sub>, incluyendo CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4.





Dada la multiplicidad de enzimas capaces de metabolizar Ondansetrón, inhibición o pérdida de una enzima es compensada por otras y puede resultar en pequeños cambios en el clearance de la droga.

La vida media luego de una dosis endovenosa de 8 mg es de 3-4 horas aproximadamente, extendiéndose a 6-8 hs en ancianos.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ondansetrón inyectable deberá diluirse en 50 ml de dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% antes de su administración.

#### ADULTOS

Quimioterapia altamente emetogénica: Por ej., quimioterapia que contiene cisplatino.

Ondansetrón puede administrarse mediante perfusión IV de 8 mg durante 15 minutos, 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia, seguida por una perfusión continua de 1 mg/hora pudiendo llegar hasta las 24 horas.

Ondansetrón puede administrarse durante 15 minutos, 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia, en una solución de 32 mg de ondansetrón diluidos en 50-100 ml de solución fisiológica o dextrosa al 5%.

Quimioterapia menos emetogénica: Por ejemplo quimioterapia que contiene ciclofosfamida, epirubicina, doxorubicina, fluorouracilo o carboplatino.

Ondansetrón puede administrarse mediante perfusión intravenosa de 8 mg durante 15 minutos o 30 minutos, antes del inicio de la quimioterapia.

#### NIÑOS

La información sobre el uso de esta medicación en niños es escasa, aunque Ondansetrón reveló ser eficaz y bien tolerado cuando se administró a niños de 4-12 años de edad. Ondansetrón debe ser administrado en perfusión intravenosa de 3-5 mg/m<sup>2</sup> durante 15 minutos, previamente al inicio de la quimioterapia.

Dosificación en pacientes ancianos: No se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia y seguridad de Ondansetrón en pacientes de 65 años o mayores, respecto a los pacientes más jóvenes. En general los pacientes mayores a los 65 años de edad no requieren ajustes en la dosificación del producto.

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios: Puede administrarse una dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta al inducir la anestesia.

Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos: Se recomienda administrar una dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal: La administración recomendada es la misma utilizada para la población en general.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática severa: Se recomienda una administración diaria máxima de 8 mg por perfusión intravenosa.

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

Farm. Edgardo Castagn  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.



6068

## CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en aquellos pacientes hipersensibles a Ondansetrón y/o algunos de los excipientes.

## ADVERTENCIAS

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de alergia a otros antagonistas selectivos 5-HT<sub>3</sub>.

## PRECAUCIONES

Ondansetrón es una droga que aumenta el tiempo del tránsito gastrointestinal, por lo cual, es necesario vigilar a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

Debe evaluarse el riesgo-beneficio de prescribir Ondansetrón a pacientes que presenten alteración previa del intervalo QT (Véase **REACCIONES ADVERSAS**).

## Interacciones medicamentosas

No hay evidencia alguna de que Ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que comúnmente se coadministra. Estudios específicos señalan que no existe interacción farmacocinética cuando Ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol. Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P<sub>450</sub>: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar Ondansetrón, la inhibición o pérdida de una de esas enzimas (por ejemplo, la deficiencia genética de CYP2D6) da como resultado un pequeño cambio en los porcentajes globales de eliminación del Ondansetrón.

*Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina:* En aquellos pacientes tratados con potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina) el clearance tras la administración de Ondansetrón fue incrementado y las concentraciones plasmáticas reducidas.

*Tramadol:* Datos provenientes de estudios reducidos indican que Ondansetrón puede reducir el efecto analgésico del tramadol.

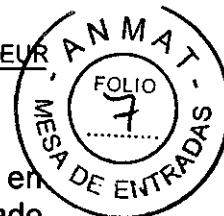
## Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han observado efectos teratogénicos en estudios realizados en ratas y conejos, a los cuales se les administró durante 2 años dosis superiores a los 10 a 30 mg/kg por día. Esta droga no demostró mutagenicidad en los test standard para dicha alteración. Estudios de reproducción realizados en ratas embarazadas y en conejas a las cuales se les administraron dosis de 4 mg/kg no han revelado o evidenciado alteraciones en la fertilidad o daño fetal debido al Ondansetrón. Sin embargo no se dispone en la actualidad de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios realizados en los animales no siempre pueden predecir la respuesta cuando la droga se emplea en los seres humanos, ondansetrón deberá ser utilizado en pacientes embarazadas solamente si esto es estrictamente necesario.

## Embarazo

La seguridad de ondansetrón en mujeres embarazadas no ha sido establecida, por lo cual no se recomienda su uso durante el embarazo.

6068



### Lactancia

Se ha observado la excreción de ondansetrón en la leche de ratas hembras en periodo de lactancia. Debido a que se desconoce si el ondansetrón es excretado a través de la leche materna humana, se recomienda no amamantar durante el tratamiento con ondansetrón.

### Uso en pediatría

Se dispone de escasa información sobre el uso de ondansetrón en pacientes de 3 años de edad o menores. En pacientes de 4 a 12 años, ondansetrón fue efectivo y bien tolerado (Véase **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

### Uso en ancianos

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia y seguridad de ondansetrón en pacientes de 65 años o mayores, respecto a los pacientes más jóvenes. En general los pacientes mayores a los 65 años de edad no requieren ajustes en la dosificación del producto.

### REACCIONES ADVERSAS

A continuación se detallan las reacciones adversas clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1000, <1/100), raras (>1/10000, <1/1000), muy raras (<1/10000), incluyendo notificaciones aisladas.

#### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia.

#### Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculógiras/ reacciones distónicas) sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes. Convulsiones.

Raras: Vértigo durante una administración IV rápida de Ondansetrón.

#### Trastornos oculares

Raras: Alteraciones visuales transitorias (p. ej. visión borrosa) principalmente durante la administración IV.

Muy raras: Ceguera transitoria, principalmente durante la administración IV.

La mayoría de los casos de ceguera comunicados se resolvieron en 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron comunicados como de origen cortical.

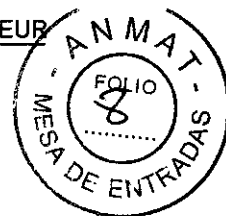
#### Trastornos cardíacos

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

Muy raramente se han recibido notificaciones de cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT

**Ricardo M. López**  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



6068

**Trastornos vasculares**

Frecuentes: Sensación de enrojecimiento o calor.

Poco frecuentes: Hipotensión.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Hipo.

**Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Estreñimiento.

**Trastornos hepatobiliares**

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

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Reacciones locales como dolor, enrojecimiento y tumefacción en el sitio de administración.

**SOBREDOSIS**

En la actualidad existen pocos datos relacionados con la sobredosis eventual de ondansetrón. En caso de presunción de sobredosis, deberá instaurarse una terapia sintomática y de contribución.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

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

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

**PRESENTACIÓN**

Tiosalis 4 mg/2 ml: envases conteniendo 1, 5, 10, 20 y 50 ampollas, siendo esta última para uso exclusivo hospitalario.

Tiosalis 8 mg/4 ml: envases conteniendo 1, 5, 10, 20 y 50 ampollas, siendo esta última para uso exclusivo hospitalario.

**CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura entre 10 y 25°C en su envase original, protegido de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.****CERTIFICADO N°: 47.402****DIRECCIÓN TÉCNICA:** Josefina Gaeta, Farmacéutica.**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.**ELABORADO POR:** Laboratorio Gemepe S.A., General Aráoz de Lamadrid 1383, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Ricardo M. López  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Edgardo Castagna  
Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.