



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

0929

BUENOS AIRES, 07 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017349-11-8 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 ARGENTINA PLC solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZOFRAN / ONDANSETRON BASE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 2 mg/ml, aprobada por Certificado N° 39.154.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **0929**

Que a fojas 253 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 prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZOFRAN / ONDANSETRON BASE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 2 mg/ml, aprobada por Certificado N° 39.154 y Disposición N° 4046/07, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA PLC, cuyos textos constan de fojas 149 a 181.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4046/07 los prospectos autorizados por las fojas 149 a 159, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **0929**

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017349-11-8

DISPOSICIÓN N°

0929

nc


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

9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0929**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 39.154 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. representante en Argentina de GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA PLC, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZOFTRAN / ONDANSETRON BASE, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 2 mg/ml.-

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.	Anexo de Disposición N° 4046/07.-	Prospectos de fs. 149 a 181, corresponde desglosar de fs. 149 a 159.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 39.154 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del
07 FEB 2013
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-017349-11-8

DISPOSICIÓN N°

0929

nc


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

9

0929



PROYECTO DE PROSPECTO

ZOFRAN® 4 mg y 8 mg
ONDANSETRON BASE 2 mg/ml
 Inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Inglesa/ Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**Zofran® Inyectable:**

Cada ml contiene:

Ondansetron base (como clorhidrato de ondansetron dihidratado)...	2,00 mg
Ácido cítrico monohidratado	0,50 mg
Citrato de sodio	0,25 mg
Cloruro de sodio	9,00 mg
Agua para inyectables.....	1,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

INDICACIONES:**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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Acción farmacológica:**

Ondansetron es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor 5HT₃. Su modo de acción preciso en el control de las náuseas y los vómitos no se conoce. Los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia pueden causar la liberación de 5HT en el intestino delgado iniciando un reflejo del vómito mediante la activación de las vías aferentes vagales a través de los receptores 5HT₃. Ondansetron bloquea el inicio de este reflejo. La activación de los aferentes vagales también puede causar una liberación de 5HT en el área postrema, localizada en el piso del cuarto ventrículo, y esto también puede promover la emesis a través de un mecanismo central. Por lo tanto, el efecto de ondansetron en el manejo de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y la radioterapia probablemente se debe al antagonismo de los receptores 5HT₃ sobre las neuronas localizadas tanto en el sistema nervioso periférico como central. Los mecanismos de acción en las náuseas y vómitos postoperatorios no se conocen, pero pueden existir vías comunes con las náuseas y vómitos inducidos por citotóxicos.

Ondansetron no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

El papel de ondansetron en la emesis inducida por opiáceos aún no se ha establecido.

El efecto de ondansetron sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio cruzado doble ciego, aleatorizado, con control positivo (moxifloxacina) y por placebo en 58 hombres y mujeres adultos sanos. Las dosis de ondansetron incluyeron 8 mg y 32 mg infundidos por vía intravenosa durante 15 minutos. A la dosis más alta probada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en QTcF con respecto al placebo después de la corrección por condiciones iniciales fue de 19,6 (21,5) msec. A la dosis más baja estudiada de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en QTcF con respecto al placebo después de la corrección por condiciones iniciales fue de 5,8 (7,8) msec. En este estudio, no hubo mediciones QTcF superiores a 480 msec y ningún aumento de QTcF fue

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 I M.P. 15478

0929



mayor que 60 mseg. No se observaron cambios significativos en los intervalos electrocardiográfico PR o QRS medidos.

Población pediátrica

CINV

La eficacia de ondansetron en el control de la emesis y las náuseas inducidas por la quimioterapia para cáncer se evaluó en un ensayo aleatorizado doble ciego en 415 pacientes de 1 a 18 años de edad (S3AB3006). En los días de quimioterapia, los pacientes recibieron ya sea ondansetron 5 mg/m² por vía intravenosa + 4 mg de ondansetron por vía oral después de 8-12 horas o bien ondansetron 0,45 mg/kg por vía intravenosa + placebo por vía oral después de 8-12 horas. Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetron en jarabe dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia fue del 49% (5 mg/m² intravenoso + 4 mg de ondansetron por vía oral) y 41% (0,45 mg/kg por vía intravenosa + placebo por vía oral). Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetron en jarabe dos veces al día durante 3 días. No hubo diferencia en la incidencia general o la naturaleza de los eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento.

Un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo (S3AB4003) en 438 pacientes de 1 a 17 años de edad demostró control completo de la emesis en el peor día de quimioterapia en:

- 73% de los pacientes cuando el ondansetron se administró por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/m² por vía intravenosa junto con 2 - 4 mg de dexametasona por vía oral
- 71% de los pacientes cuando se administró ondansetron jarabe a una dosis de 8 mg + 2 - 4 mg de dexametasona por vía oral en los días de quimioterapia.

Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetron en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencia en la incidencia general o la naturaleza de los eventos adversos entre los dos grupos de tratamiento.

Se investigó la eficacia de ondansetron en 75 niños de 6 a 48 meses de edad en un estudio abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/kg de ondansetron por vía intravenosa, administradas 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y luego a las cuatro y ocho horas después de la primera dosis. El control completo de la emesis se logró en 56% de los pacientes.

Otro estudio abierto, no comparativo, de una sola rama (S3A239) investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetron seguido de dos dosis de 4 mg de ondansetron oral para niños <12 años de edad y 8 mg para niños de ≥12 años de edad (número total de niños n=28). Se logró el control completo de la emesis en el 42% de los pacientes.

PONV

La eficacia de una dosis única de ondansetron en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios se investigó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 670 niños de 1 a 24 meses de edad (edad post-conceptual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Los sujetos incluidos fueron programados para ser sometidos cirugía programada con anestesia general y tenían un estado ASA ≤ III. Se administró una dosis única de ondansetron 0,1 mg/kg dentro de los cinco minutos después de la inducción de la anestesia. La proporción de pacientes que experimentaron al menos un episodio emético durante el período de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor para los pacientes con placebo que para los que recibieron ondansetron ((28% vs 11%, p<0,0001).

Se realizaron cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo, en 1469 pacientes hombres y mujeres (2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron asignados al azar ya sea a dosis únicas intravenosas de ondansetron (0,1 mg/kg en pacientes pediátricos con peso de 40 kg o menos, 4 mg en pacientes pediátricos con peso mayor a 40 kg, número de pacientes = 735) o placebo (número de pacientes = 734). El fármaco en estudio se administró durante al menos 30 segundos, inmediatamente antes o después de la inducción de anestesia. Ondansetron fue significativamente más eficaz que el placebo en la prevención de las náuseas y los vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 1.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserro
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

0929

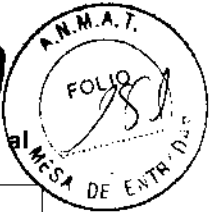


Tabla 1 Prevención y tratamiento de PONV en Pacientes Pediátricos - Respuesta al tratamiento durante 24 horas

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

CR = sin episodios eméticos, rescate o retiro

Farmacocinética:

Después de la administración oral, ondansetron se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal y sufre un metabolismo de primer paso. Las concentraciones máximas en plasma de alrededor de 30 ng/ml se alcanzan aproximadamente 1,5 horas después de una dosis de 8 mg. Para dosis superiores a 8 mg el aumento de la exposición sistémica a ondansetron con la dosis es mayor que proporcional, lo que puede reflejar cierta reducción en el metabolismo de primer paso a dosis orales más altas. La biodisponibilidad media en sujetos varones sanos, después de la administración oral de un solo comprimido de 8 mg, es de aproximadamente 55 a 60%. La biodisponibilidad tras la administración oral, es mejorada ligeramente por la presencia de alimentos, pero no se afecta por antiácidos. Estudios en voluntarios ancianos sanos han demostrado aumentos leves pero clínicamente no significativos relacionados con la edad, tanto en la biodisponibilidad oral (65%) como en la vida media (5 horas) de ondansetron. Se demostraron diferencias de sexo en la disposición de ondansetron, teniendo las mujeres mayor tasa y grado de absorción después de una dosis oral y una disminución en la depuración sistémica y el volumen de distribución (ajustado por peso).

La disposición de ondansetron después de la dosificación oral, intramuscular e intravenosa en adultos es similar con una vida media terminal de aproximadamente 3 horas y un volumen de distribución en el estado estacionario de aproximadamente 140 l. Después de la administración intramuscular e intravenosa de ondansetron se logra una exposición sistémica equivalente.

Una infusión intravenosa de 4 mg de ondansetron administrada durante más de 5 minutos da como resultado concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 65 ng/ml. Después de la administración intramuscular de ondansetron, las concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 25 ng/ml se alcanzan dentro de los 10 minutos de la inyección.

Después de la administración de un supositorio ondansetron, las concentraciones plasmáticas de ondansetron se hacen detectables entre 15 y 60 minutos después de la dosificación. Las concentraciones se elevan de forma esencialmente lineal, hasta que se alcanzan las concentraciones máximas de 20-30 ng/ml, típicamente 6 horas después de la dosificación. Las concentraciones en plasma luego caen, pero a un ritmo más lento que el observado después de la dosificación oral debido a la absorción continuada de ondansetron. La biodisponibilidad absoluta de ondansetron a partir del supositorio es de aproximadamente 60% y no es afectada por el sexo. La vida media de la fase de eliminación tras la administración del supositorio se determina por la velocidad de absorción de ondansetron, la depuración no sistémica y es de aproximadamente 6 horas. Las mujeres muestran un pequeño aumento, clínicamente insignificante en la vida media en comparación con los varones.

Ondansetron no está altamente unido a proteínas (70-76%). Ondansetron se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de vías enzimáticas múltiples. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta sin cambios en la orina. La ausencia de la enzima CYP2D6 (el polimorfismo de debrisoquina) no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ondansetron. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetron no se modificaron en dosis repetidas.

Poblaciones especiales de pacientes

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

En pacientes pediátricos de 1 a 4 meses de edad (n=19) sometidos a cirugía, el clearance normalizado por peso fue de aproximadamente 30% más lento que en pacientes de 5 a 24 meses (n=22), pero comparable a los pacientes de 3 a 12 años. La vida media en la población de pacientes de 1 a 4 meses de edad se informó como un promedio de 6,7 horas en

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

comparación con 2,9 horas para los pacientes en el rango de edad de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes de 1 a 4 meses pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución para fármacos solubles en agua como ondansetron.

En pacientes pediátricos entre 3 a 12 años de edad sometidos a cirugía programada con anestesia general, los valores absolutos tanto para el clearance como para el volumen de distribución del ondansetron se redujeron en comparación con los valores en pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de manera lineal con el peso y para los 12 años de edad, los valores se acercaron a los de los adultos jóvenes. Cuando los valores de clearance y de volumen de distribución se normalizaron para el peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre los grupos de población de diferentes edades. El uso de la dosis basada en el peso compensa los cambios relacionados con la edad y es eficaz para la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó el análisis farmacocinético poblacional sobre 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes de cirugía y voluntarios sanos) de 1 mes a 44 años de edad tras la administración intravenosa de ondansetron. Con base en este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetron tras la dosificación oral o IV en niños y adolescentes fue comparable a adultos, con la excepción de niños de 1 a 4 meses. El volumen estuvo relacionado con la edad y fue menor en los adultos que en los lactantes y niños. El clearance se relaciona con el peso, pero no con la edad, con excepción de los niños de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el clearance relacionado con la edad en los lactantes de 1 a 4 meses de edad o simplemente una variabilidad inherente debida al bajo número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Dado que los pacientes menores de 6 meses de edad sólo recibirán una dosis única en NVPO, no es probable que una disminución del clearance sea clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina 15-60 ml/min), tanto la depuración sistémica como el volumen de distribución se reducen después de la administración intravenosa de ondansetron, resultando en un aumento ligero, pero clínicamente no significativo, de la vida media de eliminación (5,4 hs). Un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave que requirieron hemodiálisis (estudiados entre diálisis) mostró que la farmacocinética de ondansetron esencialmente no se modifica tras administración intravenosa.

Ancianos

Los estudios específicos en ancianos o pacientes con insuficiencia renal se han limitado a la administración intravenosa y oral. Sin embargo, se anticipa que la vida media de ondansetron después de la administración rectal en estas poblaciones será similar a la observada en voluntarios sanos, ya que la tasa de eliminación de ondansetron después de la administración rectal no está determinada por la depuración sistémica.

Insuficiencia hepática

Tras la dosificación oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave, la depuración sistémica de ondansetron se reduce marcadamente con vidas medias de eliminación prolongadas (15-32 hs) y una biodisponibilidad oral cercana al 100% debida a la reducción del metabolismo pre-sistémico. La farmacocinética de ondansetron después de la administración en forma de supositorio no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:


Quimioterapia y Radioterapia:

Adultos:

El potencial emetogénico de tratamiento del cáncer varía de acuerdo a las dosis y combinaciones de los regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizados. La vía de administración y la dosis de Zofran® deben ser flexibles en el rango de 8-32 mg por día y seleccionarse como se muestra a continuación.

Quimioterapia y radioterapia emetogénicas: Zofran® puede administrarse ya sea por vía rectal, oral (comprimidos o jarabe), intravenosa o intramuscular.

Para la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetogénica, Zofran® 8 mg debe administrarse como una inyección intravenosa o intramuscular lenta inmediatamente antes del tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral cada doce horas.



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aporada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAVA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478
4

0929



Para proteger contra la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral o rectal con ondansetron debe continuarse por hasta 5 días después de un curso de tratamiento.

Quimioterapia altamente emetogénica: Para pacientes que reciben quimioterapia altamente emetogénica, por ejemplo, dosis altas de cisplatino, Zofran® puede administrarse ya sea por administración oral, rectal, intravenosa o intramuscular. Zofran® ha demostrado ser igualmente eficaz en los siguientes esquemas de dosis en las primeras 24 horas de la quimioterapia:

Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa o intramuscular lenta inmediatamente antes de la quimioterapia.

Una dosis de 8 mg mediante inyección intravenosa o intramuscular lenta inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida por dos dosis adicionales por vía intravenosa o intramuscular de 8 mg separadas de dos a cuatro horas, o mediante una infusión constante de 1 mg/hora por hasta 24 horas.

Una dosis única intravenosa de 16 mg diluida en 50-100 ml de solución salina u otro fluido de infusión compatible (ver **Precauciones especiales para la eliminación y manipulación**) e infundida durante no menos de 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia. No debe administrarse una dosis mayor de 16 mg debido al aumento dependiente de la dosis del riesgo de prolongación del intervalo QT (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES ADVERSAS y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

La selección del régimen de dosis debe determinarse por la gravedad del desafío emetogénico. La eficacia de Zofran® en la quimioterapia altamente emetogénica se puede aumentar mediante la adición de una dosis intravenosa única de fosfato sódico de dexametasona, 20 mg, administrado antes de la quimioterapia.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral o rectal con Zofran® debe continuar por hasta 5 días después de un curso de tratamiento.

Población pediátrica:

CINV en niños de ≥6 meses de edad y adolescentes

La dosis para CINV se puede calcular en base al área de superficie corporal (BSA – por sus siglas en inglés) o al peso - ver a continuación. La dosificación basada en peso da como resultado dosis diarias más altas en comparación con la dosificación basada en BSA (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**). Zofran® inyección debe diluirse en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% u otro fluido de infusión compatible (ver **Precauciones especiales para la eliminación y manipulación**) e infundirse por vía intravenosa durante no menos de 15 minutos.

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Zofran® en la prevención de CINV retardada o prolongada. No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Zofran® para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosificación por BSA:

Zofran® debe 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 2).

La dosis diaria total no debe exceder la dosis de 32 mg para adultos.

Tabla 2: Dosificación basada en BSA para Quimioterapia - Niños ≥6 meses de edad y adolescentes

BSA	Día 1(a, b)	Días 2-6(b)
<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	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

a La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

b La dosis diaria total no debe exceder la dosis de 32 mg para adultos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aptderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478



Dosificación por peso corporal:

La dosificación basada en peso da como resultado dosis diarias más altas en comparación con la dosificación basada en BSA (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Zofran® debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe superar los 8 mg.

Pueden darse dos dosis intravenosas adicionales en intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe exceder la dosis de 32 mg para adultos.

La dosificación oral puede comenzar doce horas más tarde y puede continuarse por hasta 5 días (Tabla 3).

Tabla 3: Dosificación basada en peso para Quimioterapia - Niños ≥6 meses de edad y adolescentes

Peso	Día 1 (a, b)	Días 2-6 (b)
≤ 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

a La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

b La dosis diaria total no debe exceder la dosis de 32 mg para adultos.

Ancianos:

Zofran® es bien tolerado por pacientes mayores de 65 años y no se requiere alteración de la dosis, la frecuencia de dosificación o la vía de administración.

Pacientes con Insuficiencia Renal:

No se requiere alteración de la dosis diaria o de la frecuencia de la dosificación o vía de administración.

Pacientes con Insuficiencia Hepática:

La eliminación de Zofran® está reducida significativamente y la vida media sérica está significativamente prolongada en sujetos con insuficiencia moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes, no debe excederse una dosis diaria total de 8 mg y por lo tanto se recomienda la administración parenteral u oral.

Náuseas y Vómitos Postoperatorios (PONV):

Adultos:

Zofran® puede administrarse por vía oral o por inyección intravenosa o intramuscular para la prevención de PONV.

Zofran® puede administrarse como una dosis única de 4 mg dados por inyección intramuscular o intravenosa lenta al momento de la inducción de la anestesia.

Se recomienda una dosis única de 4 mg dados por inyección intramuscular o intravenosa lenta para el tratamiento de PONV establecido.

Población pediátrica

PONV en niños de ≥1 mes de edad y adolescentes


Para la prevención de PONV en pacientes pediátricos sometidos a cirugía realizada bajo anestesia general, puede administrarse una dosis única de ondansetron por inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg ya sea antes, al momento de, o después de la inducción de la anestesia.

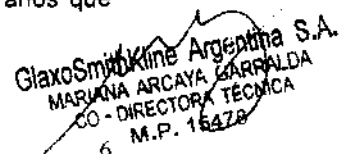
Para el tratamiento de PONV después de la cirugía en pacientes pediátricos sometidos a cirugía realizada bajo anestesia general, puede administrarse una dosis única de Zofran® por inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg. No se dispone de datos sobre el uso de Zofran® en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños menores de 2 años de edad.

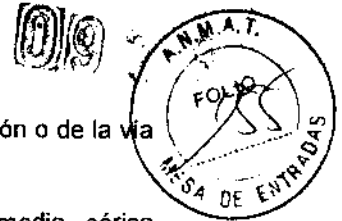
Ancianos:

Existe una experiencia limitada en el uso de Zofran® en la prevención y tratamiento de PONV en ancianos; sin embargo, Zofran® es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

Pacientes con Insuficiencia Renal:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
6 M.P. 16478



No se requiere alteración de la dosificación diaria o de la frecuencia de dosificación o de la vía de administración.

Pacientes con Insuficiencia Hepática:

La eliminación de Zofran® está reducida significativamente y la vida media sérica significativamente prolongada en sujetos con insuficiencia moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes, no debe excederse una dosis diaria total de 8 mg y por lo tanto se recomienda la administración parenteral u oral.

Pacientes con Metabolismo Deficiente de Esparteína/Debrisoquina:

La vida media de eliminación del ondansetron no está alterada en sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. En consecuencia, en tales pacientes la dosificación repetida proporcionará niveles de exposición al fármaco que no difieren de los de la población general. No se requiere alteración de la dosificación diaria o de la frecuencia de dosificación.

CONTRAINDICACIONES:

En base a informes de hipotensión profunda y pérdida de la conciencia cuando el ondansetron se administró con clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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

Los eventos respiratorios deben ser tratados sintomáticamente y los médicos deben prestar atención especial a éstos como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Raramente han sido reportados cambios transitorios del ECG en pacientes que reciben ondansetron, incluyendo prolongación del intervalo QT. Además, han sido reportados casos de Torsade de Pointes posteriores a la comercialización en pacientes que utilizan ondansetron. Ondansetron debe administrarse con precaución a pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del QTc. Estas condiciones incluyen a pacientes con anomalías electrolíticas, con síndrome congénito de QT largo, o pacientes que toman otros medicamentos que conduzcan a una prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con trastornos del ritmo o la conducción cardíacos, en pacientes tratados con agentes antiarrítmicos o bloqueantes beta-adrenérgicos y en pacientes con alteraciones electrolíticas significativas.

Dado que se sabe que ondansetron aumenta el tiempo de tránsito intestinal, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados después de la administración.

En los pacientes con cirugía de amígdalas la prevención de náuseas y vómitos con ondansetron puede enmascarar sangrado oculto. Por lo tanto, estos pacientes deben ser observados cuidadosamente después de ondansetron.

Población pediátrica:

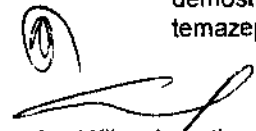
Los pacientes pediátricos que toman ondansetron con agentes quimioterapéuticos hepatotóxicos deben ser controlados estrechamente para detectar insuficiencia de la función hepática.

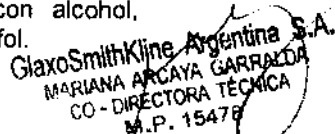
CINV

Al calcular la dosis sobre una base de mg/kg y administrar tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se da una sola dosis de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. La eficacia comparativa de estos dos regímenes de dosificación diferentes no se ha investigado en ensayos clínicos. La comparación de ensayos transversales indica una eficacia similar para ambos regímenes (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Interacciones

No hay pruebas de que ondansetron induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos que frecuentemente se administran en forma conjunta con éste. Estudios específicos han demostrado que no hay interacciones cuando ondansetron se administra con alcohol, temazepan, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lignocaína, tiopental o propofol.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

0.9 2



Ondansetron es metabolizado por 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 actividad reducida de una enzima (por ejemplo, deficiencia genética de CYP2D6) normalmente se compensa por otras enzimas y debería dar como resultado poco o ningún cambio significativo en la depuración general de ondansetron o los requerimientos de dosis.

Apomorfina: En base a reportes de hipotensión profunda y pérdida de conocimiento cuando se administró ondansetron con clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

Fenitoína, Carbamazepina y Rifampicina: En pacientes tratados con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), el clearance oral de ondansetron aumentó y las concentraciones sanguíneas de ondansetron disminuyeron.

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

El uso de **Zofran®** con fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de **Zofran®** con fármacos cardiotoxicos (por ejemplo, antraciclinas) puede aumentar el riesgo de arritmias (sección 4.4).

Carcinogenicidad, mutagenicidad, fertilidad:

No se dispone de datos adicionales de relevancia.

Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de ondansetron en el embarazo en seres humanos. La evaluación de los estudios experimentales en animales no indica efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el desarrollo del embrión o feto, el curso 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.

Las pruebas han demostrado que ondansetron pasa a la leche de animales lactantes. Por lo tanto, se recomienda que las madres que reciben **Zofran®** no amamenten a sus bebés.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$). Los eventos muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de los datos de ensayos clínicos. La incidencia en el grupo placebo fue tomada en cuenta. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de los datos espontáneos posteriores a la comercialización.

Las siguientes frecuencias se calculan a las dosis estándar recomendadas de ondansetron según la indicación y la formulación.

Trastornos del sistema inmunológico

Rara: Reacciones de hipersensibilidad inmediata a veces graves, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Dolor de cabeza.

Poco frecuente: Convulsiones, trastornos del movimiento, incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y disquinesia. (1)

Rara: Mareos durante la administración i.v., que en la mayoría de los casos se previenen o resuelven por el alargamiento del periodo de perfusión.

Trastornos oculares

Rara: Trastornos visuales transitorios (por ejemplo, visión borrosa) durante la administración i.v.

Muy rara: Ceguera transitoria predominantemente durante la administración intravenosa. (2)

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.


Rara: Prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes)

Trastornos vasculares

Frecuente: Sensación de calor o enrojecimiento.

Poco frecuente: Hipotensión.


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Spasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 45478



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Hipo.
Trastornos gastrointestinales
Frecuente: Constipación.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuente: Aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática. (3)

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Frecuentes: reacciones locales del sitio de inyección i.v..

- (1). Observado sin prueba definitiva de secuelas clínicas persistentes.
- (2). La mayoría de los casos de ceguera informados resolvieron dentro de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterapéuticos, que incluyen cisplatino. Algunos casos de ceguera transitoria se informaron como de origen cortical.
- (3). Estos eventos fueron observados frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Población pediátrica

El perfil de eventos adversos en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ondansetron tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Poco se sabe en la actualidad sobre sobredosificación con ondansetron, sin embargo, un número limitado de pacientes recibieron sobredosis. Las manifestaciones que se han reportado incluyen alteraciones visuales, constipación grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV transitorio de segundo grado. En todos los casos, los eventos se resolvieron completamente. No existe un antídoto específico para ondansetron; por lo tanto, en todos los casos de sospecha de sobredosis, se debe dar tratamiento sintomático y de apoyo según el caso. El uso de ipecacuana para tratar la sobredosis con ondansetron no se recomienda, dado que los pacientes probablemente no respondan debido a la acción antiemética de ondansetron en sí.

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.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES:

Zofran® 4 mg Inyectable: 1 ampolla de 2 ml (para administración intravenosa)

Zofran® 8 mg Inyectable: 1 ampolla de 4 ml (para administración intravenosa).

No todas las formas farmacéuticas están disponibles.

CONSERVACIÓN:

Inyectable: A una temperatura inferior a los 30°C, protegido de la luz.

Las diluciones de inyección de Zofran® en fluidos de perfusión intravenosa compatibles son estables bajo condiciones normales de iluminación ambiente o luz del día durante al menos 24 horas; por lo tanto no es necesaria ninguna protección contra la luz mientras se lleva a cabo la infusión.


Precauciones especiales para la eliminación y manipulación

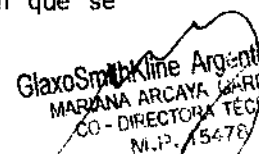
Zofran® Inyectable no deben esterilizarse en autoclave.

Compatibilidad con fluidos intravenosos

Zofran® inyectable sólo debe mezclarse con aquellas soluciones de infusión que se recomiendan:

- Infusión Intravenosa de Cloruro de Sodio BP 0,9% p/v
- Infusión Intravenosa de Glucosa BP 5% p/v


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apt. 1000


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAÑA BARRALCA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

- Infusión Intravenosa de Manitol BP 10% p/v
- Infusión Intravenosa de Ringer
- Infusión Intravenosa de Cloruro de Potasio 0,3% p/v y de Cloruro de Sodio 0,9% p/v BP
- Infusión Intravenosa de Cloruro de Potasio 0,3% p/v y glucosa 5% p/v BP

De acuerdo con las buenas prácticas farmacéuticas de dilución la inyección **Zofran®** en fluidos intravenosos debe prepararse en el momento de la infusión o conservarse a 2-8°C por no más de 24 horas antes del inicio de la administración.

Se han llevado a cabo estudios de compatibilidad en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo y conjuntos de administración de cloruro de polivinilo. Se considera que la estabilidad adecuada también será conferida por el uso de bolsas de infusión de polietileno o frascos de vidrio de Tipo 1. Las diluciones de **Zofran®** en cloruro de sodio 0,9% p/v o en 5% p/v de glucosa han demostrado ser estables en jeringas de polipropileno. Se considera que la inyección de **Zofran®** diluida con otros fluidos de infusión compatibles sería estable en jeringas de polipropileno.

Compatibilidad con otros fármacos: **Zofran®** puede administrarse por infusión intravenosa a 1mg/hora, por ejemplo, desde una bolsa de perfusión o bomba de jeringa. Los siguientes fármacos se pueden administrar a través del sitio Y del conjunto de administración de **Zofran®** para concentraciones de ondansetron de 16 a 160 microgramos/ml (por ejemplo, 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml respectivamente);

Cisplatino: Concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (por ejemplo, 240 mg en 500 ml) administrada durante una a ocho horas.

5-Fluorouracilo: concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (por ejemplo, 2,4 g en 3 litros o 400 mg en 500 ml) administradas a una velocidad de al menos 20 ml por hora (500 ml por 24 horas). Concentraciones mayores de 5-fluorouracilo pueden causar la precipitación de ondansetron. La infusión de 5-fluorouracilo puede contener hasta 0,045% p/v de cloruro de magnesio además de otros excipientes que demostraron ser compatibles.

Carboplatino: Concentraciones en el rango de 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (por ejemplo, 90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml), administradas durante diez minutos a una hora.

Etopósido: Concentraciones en el rango de 0,14 mg/ml a 0,25 mg/ml (por ejemplo, 72 mg en 500 ml a 250 mg en 1 litro), administradas durante treinta minutos a una hora.

Ceftazidima: Dosis en el rango de 250 mg a 2000 mg reconstituidas con agua para inyección BP tal como recomienda el elaborador (por ejemplo, 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima) y administradas como una inyección en bolo intravenoso durante aproximadamente cinco minutos.

Ciclofosfamida: Dosis en el intervalo de 100 mg a 1 g, reconstituidas con agua para inyección BP, 5 ml por 100 mg de ciclofosfamida, tal como recomienda el elaborador y administradas como una inyección en bolo intravenoso durante aproximadamente cinco minutos.

Doxorrubicina: Dosis en el rango de 10-100 mg reconstituidas con agua para inyección BP, 5 ml por 10 mg de doxorrubicina, tal como recomienda el elaborador y administradas como una inyección en bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos.

Dexametasona: Fosfato sódico de dexametasona 20 mg puede administrarse como una inyección intravenosa lenta durante 2-5 minutos a través del sitio Y de un conjunto de infusión que administre 8 ó 16 mg de ondansetron diluido en 50-100 ml de un fluido de infusión compatible durante aproximadamente 15 minutos. La compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y ondansetron se ha demostrado apoyando la administración de estos fármacos a través del mismo conjunto de administración dando como resultado concentraciones en línea de 32 microgramos - 2,5mg/ml de fosfato sódico de dexametasona y 8 microgramos - 1 mg/ml para ondansetron.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Italia
Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra.



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aptoderada



GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

0929

Acondicionado por: GlaxoSmithKline, Brasil.

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



Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

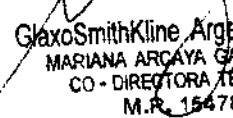
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. (011) - 4725-8900.

UK PI – Nov 2012

Fecha de última revisión:

9


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.R. 15478