



"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° 1225

BUENOS AIRES, 26 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022305-12-7 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 / ONDANSETRON, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 4 mg/2 ml - 8 mg/4 ml, aprobada por Certificado N° 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 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.

Que a fojas 81 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

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

DISPOSICIÓN N° **1225**

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 TIOSALIS / ONDANSETRON, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 4 mg/2 ml - 8 mg/4 ml, aprobada por Certificado N° 47.402 y Disposición N° 5517/98, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., cuyos textos constan de fojas 19 a 24, 29 a 34 y 39 a 44, para los prospectos y de fojas 25, 35, 45, 27, 37 y 47 para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5517/98 los rótulos autorizados por las fojas 25 y 27 y los prospectos autorizados por las fojas 19 a 24, 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 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.



"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° **1225**

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022305-12-7

DISPOSICIÓN N° **1225**

js

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



"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°.....**1225**..... 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 / ONDANSETRON, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 4 mg/2 ml - 8 mg/4 ml.-

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° 6068/10.-	Rótulos de fs. 25, 35, 45, 27, 37 y 47, corresponde desglosar fs. 25 y 27. Prospectos de fs. 19 a 24, 29 a 34 y 39 a 44, corresponde desglosar de fs. 19 a 24.-

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

h



"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.

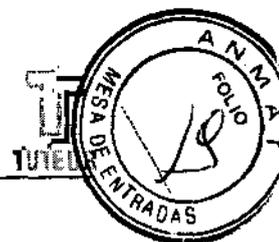
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Titular del Certificado de Autorización  
Nº 47.402 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....26 FEB 2013.....del  
mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-022305-12-7

DISPOSICIÓN Nº **1225**

js

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



## PROYECTO DE PROSPECTO

### 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 postoperatorios.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

*Mecanismo de acción:* 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, 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%).



Ondansetrón 2 mg/ml - Solución Inyectable

Estudios de metabolismo *in vitro*, demostraron que 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, la 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.

Para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la administración intravenosa en dosis única no debe exceder los 16 mg.

#### 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 16 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.

1225



Ondansetrón 2 mg/ml - Solución Inyectable

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.

### CONTRAINDICACIONES

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

Debe evitarse la administración a pacientes con síndrome de QT largo congénito.

### 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**).

Tener precaución en pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca, bradiarritmias y uso concomitante de medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Debe corregirse cualquier alteración del medio interno como hipokalemia o hipomagnesemia antes de administrar Ondansetrón.

### 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 de 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.

122



Ondansetrón 2 mg/ml - Solución Inyectable

### **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.

### **Lactancia**

Se ha observado la excreción de Ondansetrón en la leche de ratas hembras en período de lactancia. Debido a que se desconoce si 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.

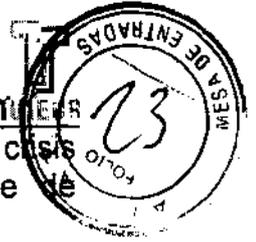
Farm. Edgardo Castagno

Apoderado

TITULAR S.A. C.I.E.L.A.

Farm. Jorgelina Ferrini

1225



Ondansetrón 2 mg/ml - Solución Inyectable

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

#### **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**

122



Ondansetrón 2 mg/ml - Solución Inyectable

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

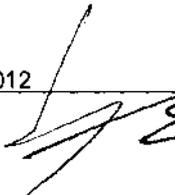
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 47.402

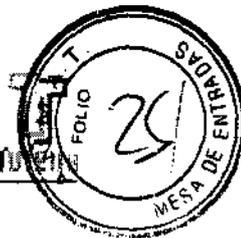
DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

ELABORADO EN: General Aráoz de Lamadrid 1383, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Jorgelina Ferrini  
Co - Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



**PROYECTO DE RÓTULO**

**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°:

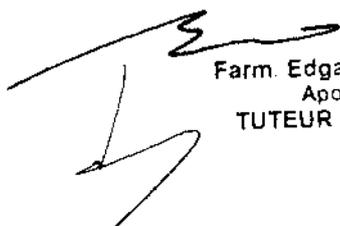
Vto:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

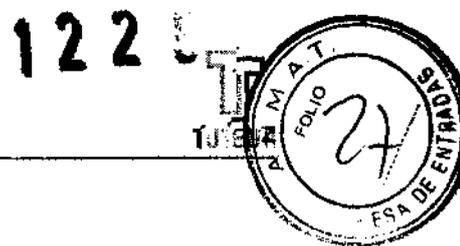
**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** General Aráoz de Lamadrid 1383, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones 5, 10 y 20 ampollas.*

  
Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

  
Farm. Argentina - Farm.  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



## PROYECTO DE RÓTULO

### **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:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

**ELABORADO EN:** General Aráoz de Lamadrid 1383, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**NOTA:** Igual texto se utilizará para las presentaciones 5, 10 y 20 ampollas.

Farm. Edgardo Castagna  
Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A

Farm. Josefina Ferrini  
Co-Directora Técnica  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.