



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-37695984-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-37695984-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PL RIVERO Y CIA SA solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada DISMOLAN / CLORHIDRATO DE ONDANSETRON Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / CLORHIDRATO DE ONDANSETRON DIHIDRATADO 2,5 mg / ml EQUIVALENTE A 2 mg DE ONDANSETRON BASE; aprobada por Certificado N° 45.548.

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 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PL RIVERO Y CIA SA propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada DISMOLAN / CLORHIDRATO DE ONDANSETRON Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / CLORHIDRATO DE ONDANSETRON DIHIDRATADO 2,5 mg / ml EQUIVALENTE A 2 mg DE ONDANSETRON BASE; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-45738996-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.548, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-37695984-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.26 12:08:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 12:08:42 -03:00

Inciso d) Artículo 3° Decreto 150/92

Proyecto de Prospecto

Dismolán
Clorhidrato de Ondansetrón

Inyectable

Venta bajo receta

Descripción: La solución inyectable de Clorhidrato de Ondansetrón es incolora, transparente, estéril y no pirogénica y se debe administrar por vía intravenosa.

Cada mL de la solución contiene:

Clorhidrato de Ondansetrón dihidratado*	_____	2,50mg
Ácido cítrico monohidratado	_____	0,50mg
Citrato de sodio	_____	0,25mg
Cloruro de sodio	_____	9mg
Agua para inyección	_____	c.s.

*Equivalente a 2 mg de Ondansetrón base

Propiedades farmacológicas

El Ondansetrón es un antiemético antagonista selectivo de los receptores 5-HT₃.

Indicaciones y usos

Está indicado su uso en la prevención de náuseas y vómitos en pacientes tratados con drogas antineoplásicas.

Posología y administración

La solución de Dismolán debe diluirse en 50 mL de dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% antes de ser administrada.

La dosificación recomendada para Dismolán intravenoso es de 3 dosis de 0,15mg/kg. La primera dosis se administra como infusión durante 15 minutos comenzando 30 minutos antes de que comience el efecto emetogénico de la quimioterapia. Las otras dos dosis se administran a las 4 y 8 horas a partir de la primera dosis.

Uso pediátrico: la dosificación en niños de 4 a 18 años de edad debe ser la misma que para los adultos. No hay suficiente información acerca de la dosificación en niños menores de 3 años.

Pacientes geriátricos: la dosificación es la misma que para los adultos.

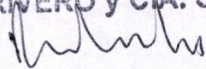
Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere de modificación de la dosis diaria, la frecuencia o la vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática: la depuración de Dismolán se reduce significativamente y se prolonga la vida media en el plasma. En estos pacientes las dosis total diaria no debe exceder los 8 mg.

Advertencias y Precauciones

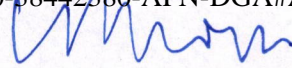
Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT₃.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULA 8474
DIRECTOR TÉCNICO

1

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
IF-2020-38442380-APN-DGA#ANMAT


VICTORIA RIVERO SEGURA
CODERADA
Página 15 de 30

Los acontecimientos respiratorios deben tratarse sintomáticamente y los médicos deben prestar especial atención a los mismos, como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Además, se han notificado casos post-comercialización de Torsade de Pointes en pacientes en tratamiento con ondansetrón. Debe evitarse la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Ondansetrón se debe administrar con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del QTc, incluyendo pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes que toman otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o producen trastornos electrolíticos.

La hipopotasemia e hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de ondansetrón.

Se han recibido informes post-comercialización de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNSs)). Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante con ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo observación. Como se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se vigilará a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

En pacientes con cirugía adenotonsilar, la prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Por lo tanto, en estos pacientes se debe hacer un seguimiento minucioso después de administrarles ondansetrón.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón junto con quimioterapia hepatotóxica, deben ser estrechamente vigilados para controlar cualquier alteración de la función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

Cuando se calcula la dosis en mg/kg y se administran tres dosis en intervalos de 4 horas, la dosis total diaria será más alta que la administración de una única dosis de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos tipos de regímenes de dosis. Cuando se comparan ensayos cruzados se demuestra una eficacia similar de ambos tipos de regímenes.

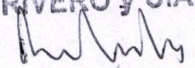
Fertilidad, embarazo y lactancia:

Las mujeres en edad reproductiva deberían considerar el uso de anticoncepción.

Embarazo:

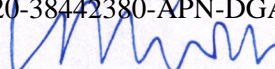
Basados en la experiencia en humanos desde estudios epidemiológicos, se sospecha que el ondansetrón puede causar malformaciones orofaciales cuando se administra durante el primer trimestre de embarazo. En un estudio de cohorte que incluyó 1.800.000 embarazos, el uso de ondansetrón en el primer trimestre se asoció con un incremento del riesgo de hendidura orofacial (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas; riesgo relativo ajustado, 1.24 (95% IC 1.03-1.48). Los estudios epidemiológicos disponibles acerca de malformaciones cardíacas muestran resultados conflictivos. La evaluación de estudios de

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 8474
DIRECTOR TÉCNICO

2

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
IF-2020-38442380-APN-DGA#ANMAT


VICTORIA RIVERO SEGURA
CODERADA

Página 16 de 56

experimentación animal no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

El Ondansetrón no debería utilizarse durante el primer trimestre de embarazo.

Lactancia:

Se ha demostrado que Ondansetrón pasa a la leche en animales en período de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres en período de lactancia no amamenten a sus hijos si están siendo tratadas con Ondansetrón.

Fertilidad:

No hay información sobre los efectos de Ondansetrón sobre la fertilidad.

Interacciones

Compatibilidad con otras drogas: las siguientes drogas pueden administrarse a través del conector en Y del dispositivo de administración para concentraciones de Ondansetrón entre 16 a 160 mcg/mL (por ej: 8mg/500mL y 8mg/50mL).

Sisplatino: concentración hasta 0,48mg/mL administrada en un período de 1 a 8 horas.

5-fluoruracilo: concentraciones de hasta 0,8mg/mL administradas a razón de por lo menos 20mL/hora. Concentraciones mayores de 5-fluoruracilo pueden producir precipitación del Ondansetrón.

Carboplatino: concentraciones en un rango de 0.18 a 9.9mg/mL administradas en un período de 10 minutos a una hora.

Etopósido: concentraciones en un rango de 0.144mg/mL a 0.25mg/mL administradas en períodos de 30 minutos a una hora.

Ceftazidima: dosis en el rango de 250mg o 2000mg reconstituidas con agua para inyección según recomendación del laboratorio productor y administradas como inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente 5 minutos.

Ciclofosfamida: dosis en el rango de 100mg a 1g reconstituidas con agua para inyección, a razón de 100mg de ciclofosfamida en 5mL según recomendaciones del fabricante y administrada como inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente 5 minutos.

Doxorubicina: dosis en el rango de 10 a 100mg reconstituídas en agua para inyección a razón de 10mg de doxorubicina por 5mL según recomendación del laboratorio productos y administrada como inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente 5 minutos.

Dexametasona: el fosfato de dexametasona puede administrarse a una dosis de 20mg en forma de inyección intravenosa lenta en 2-5 minutos a través del conector en Y del dispositivo por el cual se está administrando Dismolán previamente diluido (Posología y Administración) en un período aproximado de 15 minutos.

No hay evidencias 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 se administra con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

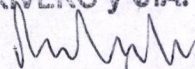
Ondansetrón se metaboliza por múltiples enzimas hepáticos del citocromo P-450:

CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicos capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición de un enzima o la reducción de la actividad de un enzima (ej. deficiencia genética en el CYP2D6) normalmente se ven compensadas por otros enzimas y deberían resultar en cambios muy pequeños o insignificantes en el aclaramiento general de ondansetrón o en los requerimientos de dosis.

Se debe tener precaución cuando se coadministra ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o fármacos que causan alteraciones electrolíticas.

El uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 8474
DIRECTOR TÉCNICO

3

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.
IF-2020-38442380-APN-DGA#ANMAT


Página 17 de 56 P. L. RIVERO Y CIA. S.A.
APODERADA

fármacos cardiotoxicos (por ej. antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina o trastuzimab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias.

Se han recibido informes post-comercialización de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRSNS)).

Apomorfina

Basándose en informes de hipotensión profunda y pérdida de consciencia cuando se administra ondansetrón con hidrocloreuro de apomorfina, el uso concomitante de apomorfina con ondansetrón está contraindicado.

Fenitoína, carbamacepina y rifampicina

En pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (ej. fenitoína, carbamacepina y rifampicina), el aclaramiento oral de ondansetrón se vio incrementado y las concentraciones en sangre disminuyeron.

Tramadol

Datos procedentes de pequeños estudios indican que ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.

Contraindicaciones

Dismolán inyectable está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Uso concomitante con apomorfina (Ver "Interacciones").

Reacciones adversas:


Las reacciones adversas se clasifican a continuación por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$). Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de notificaciones espontáneas postcomercialización.

Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis estándar recomendadas de ondansetrón, de acuerdo con la indicación y formulación. El perfil de acontecimientos adversos en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10.000$
Trastornos del sistema inmunológico				
			Reacciones de hipersensibilidad inmediata algunas veces	

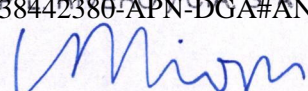
			graves	
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza		Convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia)	Mareos durante la Administración intravenosa rápida.	
Trastornos oculares				
			Alteraciones transitorias de la visión (p. ej. visión borrosa predominantemente durante la administración intravenosa rápida)	Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa
Trastornos cardíacos				
		Arritmias, dolor torácico con o sin descenso del segmento ST y bradicardia	Prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes)	
Trastornos vasculares				
	Sensación de calor o sofocos	Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Hipo		
Trastornos gastrointestinales				
	Estreñimiento			
Trastornos hepatobiliares				
		Incrementos asintomáticos en las pruebas de función hepática		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
				Erupción

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
 BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
 MATRICULA 8474
 DIRECTOR TECNICO

5

IF-2020-58442380-APN-DGA#ANMAT


 PÁGINA 19 DE 56
 P. L. RIVERO y CIA. S.A.
 APODERADA

				cutánea tóxica (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Reacciones locales en el lugar de la inyección intravenosa, por administración repetida, en particular			

1. Las reacciones anafilácticas puede ser mortales. Se han observado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado estos síntomas con otros antagonistas selectivos de los receptores 5HT 3 .
2. Observado sin evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes.
3. La mayoría de los casos de ceguera descritos se resolvieron antes de 20 minutos. La mayoría de los pacientes había recibido fármacos quimioterapéuticos, entre los que se incluía el cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria se describieron como de origen cortical.
4. Estos episodios fueron más frecuentes en pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Sobredosis

Signos y síntomas

Hay experiencia limitada acerca de la sobredosificación con ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya observados en pacientes que reciben las dosis recomendadas (ver "Reacciones adversas"). Las manifestaciones que se han comunicado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV transitorio de segundo grado.

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dependiente de la dosis. Se recomienda controlar el ECG en casos de sobredosis.

Población pediátrica

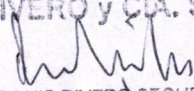
Se han notificado casos en niños con síndrome de serotonina tras una sobredosis accidental oral de ondansetrón (ingestión en exceso estimada de 4 mg/kg) en lactantes y niños de 12 meses a 2 años.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para ondansetrón, por tanto, en todos los casos de sospecha de sobredosis, se proporcionará el tratamiento sintomático y las medidas de soporte apropiadas.

No se recomienda la administración de ipecacuana para tratar la sobredosis con ondansetrón, ya que no es probable que los pacientes respondan debido a la acción antiemética de ondansetrón.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


 PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
 BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
 MATRICULA 8474
 DIRECTOR TECNICO

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del
-Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: 4962-6666/2247
-Hospital Posadas: 4658-7777

Presentación

Dismolán 4mg: ampollas por 2mL

Dismolán 8mg: ampollas por 5mL

Conservación: Mantener a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social

Certificado N.º 45548

Director Técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura, Bioquímico y Farmacéutico

Laboratorios P. L. Rivero y Cía. S.A.

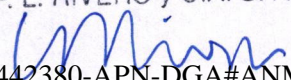
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG

P. L. RIVERO y CIA. S.A.


PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 8474
DIRECTOR TECNICO

7

P. L. RIVERO y CIA. S. A


IF-2020-38442380-APN-DGA#ANMAT
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-37695984 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:44:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:44:30 -03:00