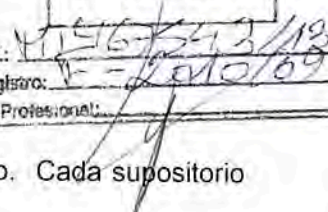


FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**IZOFRAN SUPOSITORIOS 16 mg****ONDANSETRON**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
21 FEB 2014	
N° Ref.:	MT467543/13
N° Registro:	F-2010/09
Firma Profesional:	

1. PRESENTACIÓN

Los supositorios de Izofran son supositorios blancos en forma de torpedo. Cada supositorio contiene 16 mg de ondansetrón.

Excipientes: ~~Glicéridos semisintéticos sólidos, Cetomacrogel 1000, Ricinoleato de glicerilo~~

Según fórmula del registro sanitario

2. INDICACIONES

Los supositorios de ondansetrón están indicados para el tratamiento y prevención de las náuseas y el vómito inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia en los casos en que la vía oral no se puede usar.

3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El ondansetrón está disponible presentaciones orales, parenterales y rectales que permiten que la vía de administración y la dosis sean flexibles.

NÁUSEAS Y VÓMITO INDUCIDOS POR LA QUIMIOTERAPIA Y LA RADIOTERAPIA (CINV y RINV por sus siglas en inglés)

El potencial emetogénico del tratamiento del cáncer varía de acuerdo con las dosis y las combinaciones de los regímenes utilizados de quimioterapia y radioterapia. La selección del régimen posológico debe ser determinada por la severidad del reto emetogénico.

POBLACIONES

- **Adultos**

La dosis recomendada de supositorios de ondansetrón es de un supositorio de 16 mg administrado de 1 a 2 horas antes del tratamiento.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral o rectal con ondansetrón debe continuarse hasta por cinco días después de un curso de tratamiento. La dosis diaria recomendada de ondansetrón en supositorios es de un supositorio de 16 mg.

- **Niños**

No se recomienda el uso de supositorios de ondansetrón en los niños. El método usual de administración es la vía I.V. seguida por tratamiento oral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

- **Pacientes de Edad Avanzada**

El ondansetrón es bien tolerado por los pacientes mayores de 65 años de edad.

No se requiere alteración de la dosis oral ni de la frecuencia de administración.

- **Insuficiencia Renal**

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

- **Insuficiencia Hepática**

El aclaramiento del ondansetrón se reduce significativamente y la vida media sérica se prolonga significativamente en los sujetos con Insuficiencia hepática moderada o severa. En esos pacientes no se debería exceder una dosis diaria total de 8 mg I.V. u oral.

- **Pacientes con Metabolismo Deficiente de la Esparteína/Debrisoquina**

La vida media de eliminación del ondansetrón no es alterada en los sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de la esparteína y la debrisoquina. Por consiguiente, en esos pacientes la administración de dosis repetidas no proporcionará niveles de exposición al fármaco diferentes a los de la población en general. No se requiere alteración de la dosis diaria o la frecuencia de administración.

3.1 Contraindicaciones

Basado en los informes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando el Ondansetrón se administró con el clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante, con apomorfina se contraindica.

Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

3.2 Advertencias y Precauciones

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

Ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (véase Efectos). Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de Torsade de Pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anomalías electrolíticas.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Se ha descrito síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de Izofran y otros fármacos serotoninérgicos (véase Interacciones). Si debe administrarse tratamiento concomitante con Izofran y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo una apropiada observación.

Dado que es sabido que el ondansetrón prolonga el tiempo de tránsito en el intestino grueso, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitoreados después de la administración.

3.3 Interacciones

No hay evidencia de que el ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos que comúnmente se coadministran con él. Estudios específicos han demostrado que no hay interacciones farmacocinéticas cuando el ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol [11].

El ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas del citocromo P-450 hepático: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de las enzimas metabólicas capaces de metabolizar el ondansetrón, la inhibición enzimática o la actividad reducida de una enzima (por ejemplo, la deficiencia genética de la CYP2D6) normalmente es compensada por otras enzimas y debería resultar en poco o ningún cambio significativo en el aclaramiento global o el requerimiento posológico del ondansetrón.

Debe tenerse precaución cuando se co-administre ondansetrón con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas. (Véase Advertencias y Precauciones)

Apomorfina

Basado en los informes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando el Ondansetrón se administró con el clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante, con apomorfina se contraindica.

Fenitoína, Carbamacepina y Rifampicina

En los pacientes tratados con potentes inductores de la enzima CYP3A4 (es decir, fenitoína, carbamacepina y rifampicina), el aclaramiento oral del ondansetrón aumentó y las concentraciones sanguíneas de ondansetrón disminuyeron.

Fármacos Serotoninérgicos

Se ha descrito síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y trastornos neuromusculares) después del uso concomitante de Izofran y otros medicamentos serotoninérgicos, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs) (véase Advertencias y Precauciones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tramadol

Los datos de estudios en pequeña escala indican que el ondansetrón podría reducir el efecto analgésico del tramadol.

3.4 Embarazo y Lactancia

Embarazo

La seguridad del Izofran para uso durante el embarazo humano no ha sido establecida. La evaluación de estudios en animales de experimentación no indica efectos perjudiciales directos o indirectos en lo que respecta al desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y postnatal. Sin embargo, como los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, no se recomienda el uso del ondansetrón durante el embarazo.

Lactancia

Las pruebas han demostrado que el ondansetrón pasa a la leche de animales lactantes. Por lo tanto, se recomienda que las madres que estén recibiendo ondansetrón no deberían amamantar a sus bebés.

3.5 Efectos en la capacidad para manejar y usar maquinarias

En las pruebas psicomotoras, el ondansetrón no deteriora el desempeño ni causa sedación. Considerando farmacología de Izofran no se predicen efectos perjudiciales en dichas actividades.

3.6 Reacciones Adversas

Más adelante se listan los eventos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$), con inclusión de reportes aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de estudios clínicos. Se tomó en cuenta la incidencia observada en los grupos tratados con placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos obtenidos después de la comercialización.

Las siguientes frecuencias de ocurrencia se estimaron a las dosis de IZOFRAN consideradas como estándar y recomendadas según la indicación y la formulación. Los perfiles de eventos adversos en niños y adolescentes fueron comparables a los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunitario

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones severas, incluyendo anafilaxia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: Cefalea

No comunes: Se han observado convulsiones, movimientos anormales (incluyendo reacciones extrapiramidales (como crisis oculógira/reacciones distónicas) y discinesia, sin indicios definitivos de secuela clínica persistente).

Raros: Mareos durante la administración intravenosa rápida.

Trastornos oculares

Raros: Trastornos visuales transitorios (p.ej., visión borrosa) durante la administración intravenosa rápida.

Trastornos cardiacos

No comunes: Arritmias, dolor torácico, con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.

Rara: prolongación del intervalo QT (incluyendo Torsade de Pointes)

Trastornos vasculares

Común: Sensación de calor o sofoco.

No común: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

No común: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Comunes: Estreñimiento, sensación local de ardor posterior a la colocación de supositorios.

Trastornos hepatobiliares

No comunes: Elevaciones asintomáticas en las pruebas de función hepática#.

Por lo general, estos efectos se observaron en los pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo

Muy raro: Dermatitis tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y en el sitio de administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Comunes: Reacciones locales en los sitios de inyección intravenosa.

3.7 Sobredosificación

Síntomas y Signos

Hay experiencia limitada con la sobredosis de ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron semejantes a los ya reportados en pacientes que han recibido las dosis recomendadas (*ver Reacciones Adversas*).

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de una manera dosis dependiente. Se recomienda monitoreo con ECG en casos de sobredosis.

Tratamiento

No hay ningún antídoto específico para el ondansetrón; por lo tanto, en casos de sospecha de sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático y de soporte según sea apropiado.

4. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

4.1 Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

El ondansetrón es un potente y altamente selectivo antagonista del receptor 5-HT₃. No se conoce su modo preciso de acción en el control de las náuseas y el vómito.

Los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia pueden causar liberación de 5-HT en el intestino delgado, lo cual inicia un reflejo emetogénico al activar los aferentes vagales vía los receptores 5-HT₃. El ondansetrón bloquea la iniciación de este reflejo.

La activación de los aferentes vagales también puede causar una liberación de 5-HT en el área postrema, localizada en el piso del cuarto ventrículo, y esto también podría promover la emesis a través de un mecanismo central. Por lo tanto, el efecto del ondansetrón en el control de las náuseas y el vómito inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia probablemente se deba al antagonismo de los receptores 5-HT₃ en las neuronas localizadas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

EFFECTOS FARMACODINÁMICOS

El Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

Prolongación QT

Se evaluó el efecto de ondansetrón en el intervalo QTc en un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo y control positivo (moxifloxacina), cruzado, con 58 hombres y mujeres adultos sanos. Las dosis de ondansetrón incluyeron infusiones intravenosas de 8 mg y 32 mg administrados en 15 minutos. A la dosis estudiada más alta de 32 mg, la diferencia máxima promedio (límite superior de 90% de IC) en el QTcF con placebo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

después de la corrección basal fue de 19,6 (21,5) msec. A la dosis estudiada más baja de 8 mg, la diferencia máxima promedio (límite superior de 90% IC) en el QTcF con placebo después de la corrección basal fue de 5,8 (7,8) msec. En este estudio no hubo mediciones de QTcF mayores a 480 msec ni prolongación QTcF mayor a 60 msec.

4.2 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas del ondansetrón no cambian con la administración de dosis repetidas.

Absorción

Subsecuentemente a la administración de un supositorio de ondansetrón, las concentraciones plasmáticas del fármaco se vuelven detectables entre 15 y 60 minutos después de la administración de la dosis. Las concentraciones aumentan de una manera esencialmente lineal, hasta que se alcanzan concentraciones máximas de 20 a 30 nanogramos/mL, típicamente 6 horas después de la administración de la dosis. Luego, las concentraciones plasmáticas disminuyen, pero a una velocidad menor que la observada después de la administración oral, debido a la continuidad de la absorción del ondansetrón.

La biodisponibilidad absoluta del ondansetrón del supositorio es de aproximadamente 60%.

Distribución

El ondansetrón no tiene un alto grado de fijación proteica (70 a 76%).

Metabolismo

El ondansetrón es eliminado de la circulación sistémica predominantemente por el metabolismo hepático a través de varias rutas enzimáticas. La ausencia de la enzima CYP2D6 (el polimorfismo de la debrisoquina) no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del ondansetrón.

Eliminación

El ondansetrón es aclarado de la circulación sistémica predominantemente por metabolización hepática. Menos de 5% de la dosis absorbida es excretado en forma inalterada en la orina.

La vida media de la fase de eliminación es determinada por la velocidad de absorción del ondansetrón, no por la eliminación sistémica, y es de aproximadamente 6 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.3 Poblaciones de Pacientes Especiales

Género

La biodisponibilidad absoluta no es afectada por el género. Las mujeres muestran un pequeño aumento de la vida media, clínicamente insignificante, en comparación con los hombres.

Pacientes de Edad Avanzada

Los estudios específicos en pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia renal han estado limitados a la administración i.v. y oral. Sin embargo, se espera que la vida media del ondansetrón en los pacientes de edad avanzada sea semejante a la observada en los voluntarios sanos, pues la velocidad de eliminación del ondansetrón consecutiva a la administración de un supositorio no es determinada por la eliminación sistémica.

Los estudios Fase I tempranos con voluntarios sanos de edad avanzada mostraron una ligera disminución en la depuración relacionada con la edad, y un aumento en la vida media de ondansetrón. Sin embargo, la amplia variabilidad entre-sujetos resultó una considerable superposición en parámetros farmacocinéticos entre sujetos jóvenes (< 65 años de edad) y sujetos de edad avanzada (≥ 65 años de edad) y en general no hubo diferencias en la seguridad o eficacia observadas entre pacientes con cáncer jóvenes y de edad avanzada enrolados en estudios clínicos CINV de evaluación de diferentes dosis recomendadas para pacientes de edad avanzada.

Basados en modelos más recientes de concentraciones plasmáticas de ondansetrón y exposición-respuesta, se predice un mayor efecto sobre el QTcF en pacientes ≥ 75 años de edad comparados con adultos jóvenes

Insuficiencia Renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 15 a 60 mL/min), el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución se reducen después de la administración I.V. de ondansetrón, lo cual resulta en un aumento ligero, pero clínicamente insignificante, de la vida media de eliminación (5.4 horas). Un estudio en pacientes con deterioro renal severo que requerían hemodiálisis regular (estudiados entre las sesiones de diálisis) demostró que la farmacocinética del ondansetrón permanece esencialmente inalterada después de la administración I.V.

Los estudios específicos en pacientes con deterioro renal han estado limitados a administración I.V. y oral. Sin embargo, se espera que la vida media del ondansetrón en los pacientes con deterioro renal sea semejante a la observada en voluntarios sanos, pues la velocidad de eliminación del ondansetrón consecutiva a la administración de un supositorio no es determinada por la eliminación sistémica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Insuficiencia Hepática

La farmacocinética del ondansetrón consecutiva a la administración de un supositorio no ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática.

4.4 Datos Preclínicos de Seguridad

En un estudio realizado en canales iónicos cardiacos clonados de ser humano, se demostró que el ondansetrón tiene el potencial de afectar la repolarización cardiaca a través del bloqueo de los canales de potasio hERG a concentraciones clínicamente pertinentes. Se observó prolongación QT dosis dependiente en un minucioso estudio QT con voluntarios humanos (véase Efectos Farmacodinámicos prolongación QT).

5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar a una temperatura inferior a 30°C.

5.2 Uso y Manejo

- Este medicamento no debe tragarse.
- Vaciar los intestinos (defecar) si es necesario.
- Lavarse las manos.
- Sacar el supositorio de su empaque.
- Podría encontrarse que la inserción del supositorio es más fácil si uno se pone en cuclillas o se flexiona hacia el frente.
- Insertar el supositorio en el conducto posterior (el recto).
- Lavarse las manos.
- Tratar de no vaciar los intestinos (defecar) dentro de un periodo de 1 hora después de la inserción del supositorio.

Versión Número: GDS37/IP111
Fecha de emisión: 30 Abril 2013

