MELTEON®

ONDANSETRON

Venta Bajo Receta Comprimidos Sublinguales/Solución inyectable Industria Paraguaya V.A: Oral/ I.V. - I.M.

Melteon 4

FORMULA:

Cada comprimido sublingual contiene:

Ondansetrón (Equiv. a Ondansetrón Clorhidrato 5 mg) .........................................................................................4 mg.

Excipientes ..............................................................................................................................................................c.s.p.

FORMULA:

Cada ampolla de 2 mL contiene:

Ondansetrón (Equiv. a 4,5 mg de Ondansetrón Clorhidrato Dihidrato)....................................................................4 mg.

Excipientes..............................................................................................................................................................c.s.p.

Melteon 8

FORMULA:

Cada comprimido sublingual contiene:

Ondansetrón (Equiv. a Ondansetrón Clorhidrato 10 mg) .......................................................................................8 mg.

Excipientes ..............................................................................................................................................................c.s.p.

FORMULA:

Cada ampolla solución inyectable de 4 mL contiene:

Ondansetrón (Equiv. a 9 mg de Ondansetrón Clorhidrato)......................................................................................8 mg.

Excipientes..............................................................................................................................................................c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antagonista selectivo que actúa sobre los receptores 5-HT3.

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

El Ondansetrón es un antagonista selectivo que actúa sobre los receptores 5-HT3. Su mecanismo de acción no ha sido totalmente caracterizado. Esta droga no es un antagonista del receptor dopaminérgico.

Farmacodinamia: Los receptores serotoninérgicos del tipo 5-HT3 están presentes sobre ambas terminales nerviosas vagales periféricas, y centralmente sobre la zona quimioreceptora gatillo del área postrema. Actualmente no se tiene certeza sobre cómo el Ondansetrón ejerce su acción antiemética y si la misma es mediada centralmente, periféricamente o en ambos. Sin embargo la acción citotóxica de la quimioterapia parecería estar relacionada o asociada con la liberación de serotonina desde las células enterocromafines del intestino delgado.

En los seres humanos la excreción urinaria del ácido indol acético se incrementa después de la administración de Cisplatino en forma paralela con el comienzo de la emesis.

La liberación de serotonina puede estimular a los afluentes vagales a través de los receptores 5-HT3 e iniciar el reflejo del vómito.

En los animales de experimentación la repuesta emética al Cisplatino puede ser prevenida con un pretratamiento con un inhibidor de la síntesis de serotonina, la vagotomía abdominal bilateral y una gran resección del nervio esplácnico, o administrando un tratamiento con un antagonista al receptor serotoninérgico 5- HT3.

En voluntarios sanos una dosis simple de Ondansetrón de 0,15 mg/kg administrada por vía intravenosa no tuvo efecto sobre la motilidad esofágica, gástrica, sobre la presión del esfínter esofágico inferior, o sobre el tránsito del intestino delgado.

La administración de Ondansetrón durante varios días ha demostrado una lentificación en el tránsito colónico en voluntarios sanos.

Esta droga no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas de Prolactina.

El Ondansetrón no altera los efectos depresores respiratorios producidos por el Alfentanilo o el grado de bloqueo muscular producido por Atracurium.

Las interacciones medicamentosas con otros anestésicos generales o locales no han sido estudiadas.

En un estudio balanceado por sexo se administraron 4 mg de Ondansetrón por vía IV o por vía IM lo cual fue dinámicamente similar en la prevención de la emesis y de las náuseas usando el modelo de emesis con Ipecacuana; ambos tratamientos fueron bien tolerados.

Farmacocinética: El Ondansetrón es extensamente metabolizado en humanos, con aproximadamente un 5% de la dosis radiomarcada recuperada por excreción urinaria como compuesto madre.

El primer paso metabólico es la hidroxilación sobre el anillo indol seguido por una subsecuente conjugación con glucurónico o sulfato. Aunque algunos metabolitos no conjugados tienen actividad farmacológica, éstos no han sido encontrados en concentraciones plasmáticas probables o significativas para contribuir a la actividad biológica del Ondansetrón.

El Ondansetrón es un substrato para las enzimas hepáticas del citocromo P450, incluyendo a las CYP1A2, CYP2D6, y CYP3A4.

Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar el Ondansetrón, la inhibición o pérdida de una de esas enzimas (Ej. una deficiencia genética de la CYP2D6), da como resultado un pequeño cambio en los porcentajes globales de eliminación del Ondansetrón. En voluntarios sanos los siguientes valores promedio de los datos farmacocinéticos han sido determinados siguiendo una dosis simple de 0,15 mg/kg en una dosis administrada por vía intravenosa.

Una reducción en el clearance y un incremento en la vida media de eliminación han sido observados en pacientes mayores a los 75 años de edad. En los estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer la seguridad y eficacia del Ondansetrón fueron similares en los pacientes mayores a los 65 años de edad, aunque el número de pacientes mayores a los 75 años de edad fue insuficiente para permitir arribar a conclusiones clínicas valederas sobre este grupo etario.

Basado en estos conceptos no se recomiendan ajustes de dosis en los pacientes añosos.

En los pacientes con alteraciones leves o moderadas en la función hepática el clearance de la droga está reducido dos veces y la vida media se incrementa en un valor promedio a las 11,6 hs. comparado con las 5,7 hs. observadas en los sujetos normales.

En los pacientes con alteraciones hepáticas severas (score de Child-Plough de 10 o mayor), el clearance de la droga está reducido entre dos y tres veces y aparentemente el volumen de distribución está incrementado lo cual da como resultado un incremento en la vida media de 20 hs y en la biodisponibilidad de aproximadamente el 100%.

En algunos casos la dosis administrada al paciente no deberá exceder los 8 mg diarios.

El clearance del Ondansetrón administrado por vía oral también estuvo reducido en un 50% (95% Cl, 22% al 68%) en pacientes con alteraciones renales severas (clearance de creatinina < de 30 mL/min). Esta reducción en el clearance no fue consistente con un incremento en la vida media. No está autorizada una reducción en la dosis o en la frecuencia en este tipo de pacientes.

En los pacientes adultos con cáncer, la vida media de eliminación fue de 4 hs, y la farmacocinética de dosis múltiples no fue diferente durante un período de 4 días.

En un estudio realizado en pacientes pediátricos (n=21), cuyas edades oscilaron entre los 4-18 años, los cuales recibieron dosis de 0,15 mg/kg administrados por vía IV, en intervalos de 4 horas, los pacientes mayores a los 15 años de edad exhibieron parámetros farmacocinéticos similares a los adultos. Los pacientes de 4 a 12 años mostraron generalmente un clearance más alto y un volumen de distribución algo más grande que los adultos.

La mayoría de los pacientes pediátricos menores a los 15 años de edad con cáncer tuvieron una vida media plasmática más corta del Ondansetrón (2,4 hs), que la observada en los pacientes mayores a los 15 años de edad. No se conoce cuando estas diferencias en la vida plasmática del Ondansetrón puedan ser significativas para la eficacia de la droga entre las poblaciones de pacientes adultos y algunos pacientes pediátricos jóvenes.

En otro estudio clínico el cual incluyó a 21 pacientes pediátricos cuyas edades oscilaron entre los 3 y los 12 años de edad los cuales requirieron cirugía y estuvieron bajo los efectos de la anestesia durante un tiempo que varió de los 45 minutos a 2 horas, una dosis única de Ondansetrón de 2 mg (pacientes de 3 a 7 años), o de 4 mg (pacientes de 8 a 12 años), fue administrada inmediatamente antes de la inducción anestésica. El peso medio normalizado, clearance y el volumen de distribución fueron similares a los reportados para adultos jóvenes.

El valor promedio de la vida media terminal fué escasamente reducida en estos pacientes pediátricos (rango de 2,5 a 3 hs) en comparación con los adultos (rango de 3 a 3,5 hs).

En voluntarios sanos (19 a 39 años de edad), el pico de concentración plasmática fue de 264 ng/mL siguiendo a una dosis única de 32 mg de Ondansetrón administrados mediante una infusión IV durante 15 minutos. La vida media de eliminación fue de 4,1 hs. La exposición sistémica a los 32 mg de Ondansetrón no fue proporcional a la dosis administrada, comparando la dosis normalizada de los valores del AUC para una dosis de 8 mg.

Esto es consistente con una pequeña disminución en el clearance sistémico con un incremento en las concentraciones plasmáticas.

En un estudio realizado en 56 voluntarios sanos para evaluar la farmacocinética de una dosis única de 4 mg de Ondansetrón administrada mediante una infusión IV de 5 minutos de duración comparado con la administración de una dosis única por vía IM, la exposición sistémica como un valor medio del AUC fue equivalente, con valores de 156 (95% CI 136 - 180), y 161 (95% CI 137 - 190), ng/h/mL para los grupos recibieron ésta medicación por vía IV e IM respectivamente. Las concentraciones medias plasmáticas fueron 42.9 (95% CI 33.8 - 54.4) ng/mL a los 10 minutos posteriores a la infusión IV y de 31.9 (95% CI 26.6 - 38.6) ng/mL 41 minutos después de la administración IM de la droga. La vida media de eliminación no fue afectada por la vía de administración. La unión a las proteínas plasmáticas del Ondansetrón medida in vitro fue del 70% al 76%, sobre un rango de concentración de 10 a 500 ng/mL. La droga circulante también se distribuye dentro de los eritrocitos. Un test positivo de transformación linfoblástica al Ondansetrón ha sido reportado, lo cual sugiere una sensibilidad inmunológica al mismo.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Prevención de las náuseas y vómitos asociados con ciclos iniciales o repetidos de quimioterapia emetogénica o radioterapia incluyendo altas dosis de Cisplatino.

Prevención de las náuseas y vómitos post-operatorios. Esta medicación está indicada en aquellos pacientes en los cuales las náuseas y vómitos post-operatorios deban ser evitados siempre que la incidencia de éstos sea baja.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos post-operatorios: Administrar en la profilaxis de las náuseas post-operatorio, una ampolla de 4 mg como dosis única en inyección IV lenta (en un tiempo no menor de 30 segundos) sin diluir, 2 a 5 minutos antes de la inducción anestésica; como alternativa se puede administrar una dosis única de 16 mg por vía oral, una hora antes de la anestesia.

Adultos: Se podrán administrar alternativamente 4 mg por vía intramuscular como dosis única sin diluir en pacientes adultos. Esta dosificación puede ser tomada como una dosis fija en pacientes que pesan más de 40 kg, unos pocos pacientes que pesan más de 80 kg han sido estudiados. En aquellos pacientes en los cuales no se alcanzó un acuerdo control post-operatorio de las náuseas y vómitos luego de haberse administrado una dosis única profiláctica de 4 mg de Ondansetron en la inducción anestésica, la administración de una segunda dosis no proveerá un control adicional sobre las náuseas y vómitos en este tipo de pacientes.

Niños: En pacientes pediátricos de 2 a 12 años de edad la dosis única es de 0,1 mg/Kg en pacientes que tengan un peso alrededor de 40 Kg o menos y en aquellos de pesos superiores a los 40 Kg se administrará una dosis única de 4mg de Ondansetrón. El tiempo de administración no deberá ser menor a los 30 segundos siendo preferible administrar en un tiempo de 2 a 5 minutos.

Ancianos: No hay experiencia en el uso de Ondansetrón en la profilaxis y tratamiento de las náuseas y vómitos post-operatorios.

En vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia: La vía de administración y la dosis puede oscilar entre 8 – 32 mg por día y se seleccionarán según se indica a continuación:

Inicialmente 8 mg por infusión IV lenta (15 minutos de duración) comenzando la misma 30 minutos antes del tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral cada 12 horas. La medicación inyectable deberá diluirse en 50 mL de solución Dextrosa 5% o solución de Cloruro de Sodio 0,9% antes de su administración. Para la profilaxis del vómito tardío, después de las primeras 24 hs, deberá continuarse la administración oral de 8 mg 2 veces por día, durante un periodo de hasta 5 días con posterioridad a un curso de tratamiento quimioterápico.

Niños: Puede emplearse 3 dosis de 0,15mg/Kg en pacientes pediátricos cuyas edades oscilen entre los 4 y 18 años de edad.

Quimioterapia con alta capacidad de provocar vómitos: En la elevada dosis de Cisplatino demostró ser efectivo con los siguientes regímenes de administración durante las primeras 24 hs: Una dosis única de 8 mg por inyección IV lenta inmediatamente antes del tratamiento, seguida por 2 dosis intravenosas de 8 mg cada una, con un intervalo de 2 – 4 hs entre las dosis, o por infusión continua de 1 mg/h, por un periodo de hasta 24 hs. Una dosis única de 32 mg diluida en 50 – 100 mL de solución salina u otra solución compatible administrada por 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia. La selección del régimen de administración estará determinada por gravedad de los vómitos.

Para la profilaxis de los vómitos tardíos: Después de las primeras 24 hs. deberá continuarse la administración de Ondansetrón 8 mg por vía oral 2 veces, durante un periodo de hasta 5 días con posterioridad a un curso de tratamiento quimioterápico.

Niños: Puede administrarse por inyección IV única de 4 mg/mL inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de 4 mg por vía oral 12 horas más tarde. La administración de una dosis oral de 4 mg 2 veces por día deberá continuarse por hasta 5 días, después de un curso de tratamiento quimioterápico.

Geriatría: Es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años, no siendo necesario modificar dosis, frecuencia o vía de administración.

Pacientes con insuficiencia renal: No hay necesidad de modificaciones.

Pacientes con insuficiencia hepática: El clearance de Ondansetrón se reduce significativamente y la vida media sérica se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. En éstos pacientes la dosis total diaria no debe exceder los 8 mg.

CONTRAINDICACIONES:

Esta medicación está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de los componentes integrantes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que tenían antecedentes de alergia a otros antagonistas selectivos 5-HT3.

El Ondansetrón no es una droga que estimula el peristaltismo gastrointestinal. Esta droga no deber ser usada en lugar de una sonda nasogástrica. El uso del Ondansetrón posterior a una cirugía abdominal o en pacientes que recibieron quimioterapia inductora de náuseas y vómitos pueden enmascarar u ocultar un íleo progresivo o una distensión gástrica.

Carcinogénesis – Mutagénesis – Alteraciones de la Fertilidad: No se han observado efectos carcinogenéticos en los estudios realizados en ratas y ratones a los cuales se les administró durante 2 años dosis superiores a los 10 a 30 mg/kg/día. Esta droga no demostró mutagenicidad en los test estándars para dicha alteración. La administración oral de ondansetrón a dosis mayores a los 15 mg/kg/día no afectaron ni la fertilidad ni la performance reproductiva de ratas machos y hembras

Embarazo - Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría B, los 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, el Ondansetrón deberá ser utilizado en pacientes embarazadas solamente si esto es estrictamente necesario.

Madres Amamantando: Esta droga es excretada por la leche materna de las ratas. Debido a que no se conoce si el Ondansetrón se excreta a través de la leche materna humana deberán adoptarse las correspondientes precauciones cuando ésta medicación sea administrada en mujeres que estén amamantando a sus bebés.

Uso Pediátrico: Se dispone de escasa información acerca de la droga y su uso en pacientes menores a los 2 años de edad.

Geriatría: Los estudios clínicos realizados en pacientes de 65 años de edad o mayores o en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia inductora de náuseas y vómitos y en pacientes cursando un post-operatorio en el que padecían náuseas y vómitos no se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia y la seguridad de la droga en éstos con respecto a los pacientes más jóvenes. Sin embargo algunos pacientes mayores presentaron una mayor sensibilidad individual la cual no puede ser tomada como regla. En general los pacientes mayores a los 65 años de edad no requieren ajustes en la dosificación del producto.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Los siguientes eventos adversos han sido reportados en pacientes que estaban recibiendo Ondansetrón a una dosis de 0,15 mg/kg tres veces al día o una dosis única de 32 mg en los estudios clínicos realizados con la droga:

Cardiovasculares: Casos raros de angor pectoris, alteraciones electrocardiográficas, hipotensión y taquicardia. En alguno casos la relación con la administración del Ondansetrón inyectable y la aparición de estos eventos adversos no fue clara.

Gastrointestinales: Episodios de constipación fueron reportados en el 11% de los pacientes que recibieron quimioterapia y Ondansetrón administrado durante varios días.

Hepáticos: En pacientes a los cuales se les administró quimioterapia con Cisplatino y con valores basales normales de AST y ALT, los valores de estas enzimas aumentaron dos veces el límite del valor normal para las mismas en aproximadamente el 5% de los pacientes. Este incremento en los valores fué transitorio y pareció estar relacionado con la dosis o la duración de la terapia. Con exposiciones repetidas a la droga se registraron elevaciones transitorias similares ocurridas en algunos cursos, pero nunca ocurrió una enfermedad hepática sintomática.

Tegumentarias: Episodios de rash han ocurrido en aproximadamente el 1 % de los pacientes.

Neurológicos: Raramente se han reportado reacciones extrapiramidales y casos raros de ataques convulsivos de gran mal. La relación con estos eventos y la droga no ha sido clara.

Otros: Raros casos de hipokalemia han sido reportados siendo la relación entre estos casos y la droga no clara.

Eventos post-operatorios: Los siguientes eventos adversos han sido reportados en un porcentaje igual al 2% de los pacientes adultos que recibieron Ondansetrón a una dosis de 4 mg IV durante 2 a 5 minutos en los estudios clínicos. Estos pacientes estuvieron recibiendo medicaciones pre y post-operatorias, los mismos consistieron en: Dolor de cabeza, mareos, dolor músculo-esquelético, adormecimiento, sedación, escalofríos, malestar, fatiga, reacción en el sitio de inyección, retención urinaria, dolor post-operatorio relacionado con el CO2, dolor torácico inespecífico, ansiedad, agitación, disuria, hipotensión, hematuria, fiebre, sensación de frío, prurito, parestesias.

Eventos adversos observados durante la práctica clínica: Los mismos han sido observados adicionalmente a los estudios clínicos; los mismos han sido incluidos de acuerdo a la seriedad, frecuencia de reporte y su potencial relación con la medicación.

Cardiovasculares: Arritmias cardíacas incluyendo taquicardias supraventriculares y ventriculares, contracciones ventriculares prematuras, y fibrilación auricular, bradicardia, alteraciones electrocardiográficas, incluyendo bloqueos cardíacos de segundo grado y depresión del segmento ST.

Generales: Rubor, raros casos de hipersensibilidad algunas veces severa como por ejemplo reacciones anafilácticas y anafilactoideas, angioedema, broncoespasmo, paro cardiorespiratorio, hipotensión, edema laríngeo, laringoespasmo, shock, respiración entrecortada, estridor.

Hepáticas: Han sido reportadas anormalidades en las determinaciones de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática y muerte de pacientes con cáncer que recibieron medicaciones citostáticas y antibióticos hepatotóxicos en forma concomitante.

Reacciones locales: Dolor, enrojecimiento y sensación de quemazón en el sitio de inyección.

Tracto respiratorio bajo: Hipo.

Neurológicas: Crisis oculógiras, las cuales pueden aparecer solas o con otras reacciones distónicas.

Piel: Urticaria.

Sentidos especiales: Visión borrosa transitoria, en algunos casos asociada con anormalidades en la acomodación, y mareos transitorios durante o en un corto período de tiempo después de la infusión.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

El Ondansetrón no produce por sí mismo una inducción o una inhibición del sistema enzimático, los inductores o inhibidores enzimáticos del citocromo P450 hepático pueden alterar el clearance y, de esta manera, la vida media del Ondansetrón. La Carmustina, el Etopósido y el Cisplatino no afectan la farmacocinética del Ondansetrón. Las siguientes drogas pueden administrarse a través del dispositivo de punción y que forma parte del sistema de perfusión sin inconvenientes de incompatibilidad entre drogas: Cisplatino, 5-Fluorouracilo (concentraciones de hasta 0,8mg/mL en volúmenes no menores de 500 mL) administradas en un rango de por lo menos 20 mL/hora debido a que concentraciones mayores de 5-Fluorouracilo pueden producir precipitación de Ondansetrón. Carboplatino, Etopósido, Ceftazidima, Ciclosfamida, Doxorrubicina y Dexametasona.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se conoce un antídoto específico para el Ondansetrón para tratar una sobredosis del mismo. Por lo tanto los pacientes deberán ser manejados con una adecuada terapia de soporte. Dosis individuales de 150 mg y dosis diarias totales de 252 mg han sido inadvertidamente administradas sin que se produjesen eventos adversos significativos. Adicionalmente se han observado algunos eventos adversos tales como: Ceguera súbita (amaurosis) de 2 a 3 minutos de duración más una severa constipación fueron reportadas en un paciente al cual se le administró una dosis única de 72 mg por vía IV.

Un episodio de hipotensión arterial y mareos fué descripto en un paciente que tomó 48 mg de Ondansetrón por vía oral. Luego de una infusión de 32 mg en un período de 4 minutos un episodio vasovagal con un bloqueo cardíaco transitorio de grado 2. En todas las instancias estos episodios se resolvieron en forma completa.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIÓN DE USO:

Uso profesional.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30°C. Protegido de la luz.

PRESENTACION:.

Melteon 4:

Caja conteniendo 10 comprimidos sublinguales

Caja conteniendo 1/5 ampollas de 2 mL de Solución Inyectable.

Melteon 8:

Caja conteniendo 10 comprimidos sublinguales

Caja conteniendo 1/5 ampollas de 4 mL de Solución Inyectable.

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no utilice estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q. F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS