FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ONDANSETRÓN INIBSA 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 2 mg de ondansetrón.

Cada ampolla de 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón.
Cada ampolla de 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón.

Para excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotoxica, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

4.2. Posología y forma de administración

Para inyección intravenosa o tras dilución para infusión intravenosa.

<u>Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia</u>

Adultos
El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con la dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La vía de administración y la dosis de ondansetrón deben ser flexibles en el rango de 8 a 32 mg al día y deberán seleccionarse como sigue:

Quimioterapia y radioterapia emetógenas
Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, ondansetrón puede administrarse por vías oral o intravenosa.

Para la mayoría de pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, se recomienda administrar:

- Una dosis única de 8 mg en forma de inyección intravenosa lenta o en forma de infusión intravenosa corta durante 15 minutos inmediatamente antes del tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

- Una dosis de 8 mg por vía oral 1-2 horas antes de tratamiento, seguida de 8 mg por vía oral 12 horas más tarde.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, continuar administrando ondansetrón por vía oral o rectal durante 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis de ondansetrón recomendada para administración oral es de 8 mg dos veces al día. Se deben usar otros medicamentos existentes en el mercado en el tratamiento oral.

Quimioterapia altamente emetógena
En pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas), ondansetrón se puede administrar por vía intravenosa. Se ha demostrado que ondansetrón es igual de efectivo en las siguientes pautas posológicas en las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta o mediante infusión intravenosa corta durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de otras dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg espaciadas de 2 a 4 horas, o mediante una infusión constante de 1 mg/hora durante 24 horas.
- Una dosis única de 32 mg diluida en 50-100 ml de solución para inyección de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9 %) u otro fluido de infusión compatible (ver sección 6.6.) y administrar en no menos de 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia.

La selección de la pauta posológica debe determinarse en función de la intensidad del tratamiento emetógeno.

Puede potenciarse la eficacia de ondansetrón en quimioterapia altamente emetógena, añadiendo una dosis intravenosa única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona antes de la quimioterapia.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, deberá continuarse con ondansetrón por vía oral durante 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis recomendada para la administración oral de ondansetrón es de 8 mg dos veces al día. Para el tratamiento oral se deben usar otros medicamentos del mercado.

Niños (2 años y mayores) y adolescentes (< 18 años)
La experiencia en pacientes pediátricos es limitada. En niños mayores de 2 años, ondansetrón se debe administrar mediante inyección intravenosa de una dosis única de 5 mg/m^2 durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguido de una dosis de 4 mg vía oral 12 horas más tarde. Se debe continuar el tratamiento oral mediante una dosis acorde al área corporal durante 5 días después de un ciclo de tratamiento. Los niños con un área corporal total comprendida entre 0,6 y 1,2 m^2, deben recibir un plan de dosis de 4 mg 2 veces al día, mientras que los niños con un área corporal superior a 1,2 m2 deben recibir 8 mg 2 veces al día.

No hay experiencia en niños menores de 2 años.

Ancianos
No se requiere variación de la dosis, frecuencia de dosificación o vía de administración.

Refiérase también a *"Población especial"*

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos
Para la prevención de NVPO, debe administrarse por vía oral o por inyección intravenosa.
Se debe administrar una dosis única de 4 mg de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta al inducir la anestesia.
Para el tratamiento de NVPO establecidos, se recomienda administrar una dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta.

Niños (2 años y mayores) y Adolescentes (< 18 años)
Para la prevención de NVPO en pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, ondansetrón puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg de ondansetrón.
Para el tratamiento de NVPO establecidos en pacientes pediátricos, puede administrarse mediante inyección intravenosa lenta una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg de ondansetrón.

Hay datos limitados del uso de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de NVPO en niños menores de 2 años.

Ancianos
La experiencia de uso de ondansetrón en la prevención y tratamiento de NVPO en ancianos es limitada, no obstante, ondansetrón ha sido bien tolerado en pancientes ancianos que reciben tratamiento de quimioterapia.

Refiérase también a *"Población especial"*

Población especial

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere variar la dosis diaria, frecuencia de dosis o vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática
El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con disfunción moderada o severa de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina
La semivida de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en personas calificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT_3 (p. ej. granisentrón, dolasentrón) o a cualquiera de los excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han tenido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT_3.
Como se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se monitorizará a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

Dado que es poca la experiencia y datos de uso de ondansetrón en pacientes cardíacos, se ha de tener precaución si se coadministra ondansetrón con anestésicos en pacientes con arritmias o trastornos de conducción cardiaca o en pacientes que han sido tratados con agentes antiarrítmicos o beta-bloqueantes.

El fármaco no se debe usar en niños menores de dos años ya que para estos pacientes la experiencia es limitada.

La prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón en pacientes con cirugía de adenoides y/o amigdalas, puede ocultar sangrados ocultos. Por tanto, dichos pacientes deben tener un seguimiento cuidadoso tras la administración de ondansetrón.

Ondansetrón 2 mg/ml solución inyectable, contiene sodio. Las soluciones para inyección (ampollas con 2 ml y 4 ml de ondansetrón) contienen cada una menos de 1 mmol de sodio (23 mg), por lo que esencialmente podrían considerarse “libres de sodio”.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 ondansetrón no interacciona con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, propofol y tiopental.

Ondansetrón es un sustrato metabólico de las enzimas CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2 del citocromo P450. Debido a las múltiples enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición o reducción de actividad de una enzima (por ej. la deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y podría dar lugar a una pequeña o insignificante variación de los requerimientos de dosis, vida media y aclaramiento de ondansetrón.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina: En pacientes tratados con potentes inductores de la CYP3A4 (por ej. fenitoína, carbamazepina y rifampicina), se incrementó el aclaramiento oral de ondansetrón y disminuyeron los niveles plasmáticos.

Tramadol: Estudios específicos señalan que ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo
Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas tratadas con ondansetrón no señalan efectos indeseables de ondansetrón durante el embarazo o en la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha, no hay ningún otro dato epidemiológico relevante disponible. Estudios realizados con animales, no señalan efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo del embrión, o para el feto, el ciclo de gestación, parto o el desarrollo peri- y postnatal. No obstante, los estudios realizados con

animales no siempre predicen la respuesta en humanos. Se ha de tener precaución cuando se prescribe a mujeres embarazadas, especialmente durante el primer trimestre. Se ha de evaluar la relación beneficio/riesgo.

Lactancia
Se ha demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales en periodo de lactancia (ver sección 5.3.). Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia no amamanten a sus niños si están tomando ondansetrón.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Ondansetrón no afecta a la capacidad de conducir y usar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Trastornos inmunológicos
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000): Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia. La anafilaxia puede ser fatal.

Las reacciones de hipersensibilidad se han observado también en pacientes sensibles a otros antagonistas selectivos de 5-HT_3.

Trastornos del sistema nervioso
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000): Se han descrito casos que sugirieron reacciones extrapiramidales como crisis oculógiras/reacciones distónicas sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes y raramente se han observado convulsiones, sin embargo, no hay ningún mecanismo farmacológico conocido que responda a ondansetrón que cause estos efectos.

Trastornos cardíacos
Raros (> 1/10.000, < 1/1.000): Dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, arritmias, hipotensión y bradicardia.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes (> 1/100, < 1/10): Ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso y puede causar estreñimiento en algunos pacientes.

Trastornos hepatobiliares
Ocasionalmente, aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática

Trastornos de la piel y subcutáneos
Ocasionalmente, puede producir reacciones locales en el lugar donde se practicó la inyección intravenosa (por ej. rash, urticaria y picazón), extendiéndose en algunas ocasiones a lo largo de la administración intravenosa del fármaco.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración
Frecuentes (> 1/100, < 1/10): Cefalea, sensación de enrojecimiento o calor ("flushing"), hipo.

Raros (> 1/10.000, < 1/1.000): Alteraciones visuales transitorias (por ej. visión borrosa) y vértigo durante una administración intravenosa rápida de ondansetrón.

4.9. Sobredosificación

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosificación con ondansetrón; sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. Las manifestaciones de sobredosificación que se han comunicado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento severo, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio. En todos los casos, los acontecimientos se resolvieron completamente.
No hay un antídoto específico para ondansetrón; por consiguiente, en caso de sospecha de sobredosificación, se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos, antinauseoso, antagonistas de receptores de serotonina (5-HT_3).

Código ATC 04AA01

Ondansetrón, es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5-HT_3. No se conoce el modo exacto de su acción antiemética y antinauseosa. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden causar liberación de 5HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores $5HT_3$ de las vías aferentes vagales. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales puede causar también una liberación de 5-HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo ésto también promover emesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el control de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5-HT_3 sobre las neuronas situadas tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Periférico. No se conocen los mecanismos de acción de ondansetrón en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por agentes citotóxicos.

En un estudio fármaco-toxicológico en voluntarios, ondansetrón no ha demostrado un efecto sedante.

No se ha establecido el papel de ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso (biodisponibilidad de cerca del 60 %). Se alcanzan picos de concentraciones plasmáticas de aproximadamente 30 ng/ml aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de dosis de 8 mg. Con respecto a dosis superiores a 8 mg, el incremento que se produce en la exposición sistémica del ondansetrón con relación a la dosis supera la proporcionalidad; esto puede reflejar una cierta reducción en el metabolismo de primer paso al administrarse dosis orales más altas. La biodisponibilidad se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no así por los antiácidos. Estudios llevados a cabo con voluntarios ancianos sanos han mostrado ligeros incrementos asociados a la edad tanto de la biodisponibilidad oral (65%) como de la semivida de eliminación (5 horas) de ondansetrón. La disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la tasa y velocidad de absorción por vía oral y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vía oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar, con una semivida de eliminación de unas 3 horas y un volumen de distribución en

equilibrio de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetrón por las vías IM e IV es equivalente.
Se alcanzan picos de concentraciones plasmáticas de aproximadamente 65 ng/ml tras la infusión intravenosa durante 5 minutos de 4 mg de ondansetrón. Se alcanzan picos de concentraciones plasmáticas de aproximadamente 25 ng/ml tras la administración IM de ondansetrón a los 10 minutos de la inyección.

Ondansetrón no se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (70-76 %). No se ha establecido una relación directa entre la concentración plasmática y el efecto antiemético.
Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La ausencia de la enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida.

En un estudio realizado con 21 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre los 3 y 12 años y sometidos a una intervención quirúrgica electiva con anestesia general, se redujeron los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución tras una dosis intravenosa única de 2 mg (3-7 años) o 4 mg (8-12 años de edad). La magnitud de la variación estuvo relacionada con la edad, disminuyendo el aclaramiento desde 300 ml/min a la edad de 12 años hasta 100 ml/min a los 3 años. El volumen de distribución descendió desde unos 75 l a los 12 años a 17 l a los 3 años. El empleo de una dosis en función del peso (0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg) compensa estos cambios y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15–60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución están reducidos, causando un ligero, aunque clínicamente poco significativo, aumento de la semivida de eliminación (5,4 h) tras la administración intravenosa de ondansetrón. Un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis (estudiado entre diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma tras una administración intravenosa.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, tras una administración oral o intravenosa, el aclaramiento sistémico de ondansetrón se ve notablemente reducido, con aumento de las semividas de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100 % a causa del reducido metabolismo presistémico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Datos preclínicos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad crónica, genotoxicidad y potencial carcinogénico, mostraron la no existencia de especial riesgo en humanos.

Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de rata, el ratio leche/plasma fue de 5,2.

Un estudio realizado en canales de iones cardíacos clonados, demostró que ondansetrón puede afectar potencialmente a la repolarización vía bloqueo de los canales de potasio HERG. No se sabe con certeza la relevancia clínica de este hallazgo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Acido cítrico monohidratado (E 330)
Citrato de sodio dihidrato (E 331)
Cloruro de sodio
Ácido clorhídirico 1M
Solución de ácido clorhídrico 20% (v/v)
Solución de hidróxido sódico 20% (p/v)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Ondansetrón solución inyectable no debe administrarse en la misma jeringa o en la misma infusión que cualquier otra medicación.

Esta medicación no se debe mezclar con ningún otro medicamento excepto aquellos descritos en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Cerrado: 2 años.

Inyección
La medicación se ha de administrar inmediatamente una vez abierta.

Infusión
La estabilidad en uso química y física se ha demostrado durante 7 días a 4 y 25ºC a concentraciones del rango de entre 16 µg/ml hasta 640 µg/ml tras dilución con las soluciones para infusión descritas en la sección 6.6.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían alargarse más de 24 horas a 2-8ºC, a menos que la reconstitución / dilución, etc, se lleve a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener la ampolla en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Ampollas de vidrio (Tipo I) transparentes con un punto de corte (OPC).

Envases de 5 ampollas de 2 ml y de 5 ampollas de 4 ml.
Envases de 50 ampollas de 2 ml y de 50 ampollas de 4 ml.

No todos los tamaños se han de comercializar.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

El medicamento es para un solo uso. Se ha de descartar cualquier solución inusual.

Ondansetrón solución inyectable se ha de inspeccionar previamente al uso (también tras la dilución). Únicamente se han de usar soluciones transparentes libres de partículas.

Ondansetrón solución inyectable se debe administrar sólo con las siguientes soluciones para perfusión:
- Cloruro sódico 0,9 % (p/v)
- Glucosa 5 % (p/v)
- Manitol 10 % (p/v)
- Infusión Ringer
- Cloruro potásico / cloruro sódico 0,3 % / 0,9 % (p/v)
- Glucosa / cloruro potásico 5 % / 0,3 % (p/v)

Se considera apropiado para la disolución el uso de bolsas para infusión de PVC así como de botellas de vidrio Tipo I. De acuerdo con el conocimiento actual, también se pueden usar bolsas de infusión de polietileno para la disolución.

Se ha demostrado que las diluciones de ondansetrón solución inyectable en cloruro sódico 0,9 % (p/v) o en glucosa 5 % (p/v), son estables en jeringas de polipropileno. Se considera que ondansetrón solución inyectable diluido en otras soluciones para infusión compatibles deberían ser estables en jeringas de polipropileno.

7. NOMBRE Y DOMICILIO DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Inibsa, S.A.
Ctra. Sabadell a Granollers km 14,5
08185 Lliçà de Vall, Barcelona
España

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pendiente

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2005

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO