

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Fresenius Kabi 2 mg/ml solución inyectable EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene:

Ondansetrón hidrocloreuro dihidrato equivalente a 2 mg de ondansetrón.

Cada ampolla de 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón.

Cada ampolla de 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón.

1 ml de solución inyectable contiene 3,34 mg de sodio como citrato de sodio dihidrato y cloruro de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

#### Descripción general

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución límpida e incolora

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos:

Ondansetrón Fresenius Kabi está indicado para el control de las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxicas.

Ondansetrón Fresenius Kabi también está indicado para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

##### Población pediátrica:

Ondansetrón Fresenius Kabi está indicado para el control de las náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIC) en niños mayores de 6 meses de edad, y para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) en niños mayores de 1 mes de edad.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Para inyección intravenosa o para perfusión intravenosa después de dilución.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

##### Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (NVIC y NVIR)

##### Adultos

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según la dosis y las combinaciones de los

regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizados. La vía de administración y dosis de Ondansetrón Fresenius Kabi deben ser flexibles en un intervalo de 8 a 32 mg/día y se seleccionarán tal como se indica a continuación.

#### Quimioterapia y radioterapia emetógenas:

Para pacientes que reciben radioterapia o quimioterapia emetógenas, ondansetrón puede administrarse tanto por vía oral como intravenosa.

La dosis intravenosa recomendada de ondansetrón es de 8 mg administrada mediante inyección intravenosa lenta, en no menos de 30 segundos, inmediatamente antes del tratamiento.

El tratamiento por vía oral o rectal se recomienda como protección frente a la emesis prolongada o retardada después de las primeras 24 horas.

Para la administración oral o rectal ver la ficha técnica de ondansetrón en comprimidos y supositorios, respectivamente.

#### Quimioterapia altamente emetógena p.ej. con cisplatino a altas dosis

Ondansetrón Fresenius Kabi puede administrarse como dosis intravenosa única de 8 mg inmediatamente antes de la quimioterapia.

Pueden administrarse dosis superiores a 8 mg y hasta un máximo de 16 mg de ondansetrón por perfusión intravenosa, diluido en 50 a 100 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible y administrarse en perfusión durante no menos de 15 minutos. No debe administrarse una dosis única superior a 16 mg debido al aumento del riesgo de prolongación dependiente de la dosis del intervalo QT (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Para el control de la quimioterapia altamente emetógena, puede administrarse una dosis de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta en no menos de 30 segundos, seguido de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg tras un intervalo de 4 horas, o mediante una perfusión constante de 1 mg/hora durante un periodo de hasta 24 horas.

La eficacia de Ondansetrón Fresenius Kabi en la quimioterapia altamente emetógena puede incrementarse mediante la adición de una dosis intravenosa única de fosfato sódico de dexametasona, 20 mg administrados antes de la quimioterapia.

El tratamiento por vía oral o rectal se recomienda como protección frente a emesis prolongada o retardada después de las primeras 24 horas.

Para la administración oral o rectal ver la ficha técnica de ondansetrón en comprimidos y supositorios, respectivamente.

#### **Población pediátrica:**

##### **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños mayores de 6 meses y adolescentes:**

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en base a la superficie corporal o al peso (ver a continuación). En estudios clínicos pediátricos, ondansetrón se administró por perfusión intravenosa diluido en 25 a 50 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrarse en perfusión durante no menos de 15 minutos.

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver sección 4.4).

Ondansetrón Fresenius Kabi debe diluirse en 5% de dextrosa ó 0,9% de cloruro de sodio u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrarse en perfusión intravenosa durante no menos de 15 minutos.

No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de Ondansetrón Fresenius Kabi en la

prevención de las náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia.

No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

#### *Cálculo de dosis por superficie corporal*

Ondansetrón Fresenius Kabi debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m<sup>2</sup>. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días (ver la tabla 1 a continuación).

La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

Tabla 1: Dosis por área de superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia – Niños mayores de 6 meses y adolescentes

Área superficie corporal	Día 1 <sup>b,c</sup>	Días 2-6 <sup>c</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> vía intravenosa más 2 mg de jarabe después de 12 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
≥ 0,6 m <sup>2</sup> a < 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> vía intravenosa más 4 mg de jarabe o comprimidos después de 12 horas	4 mg de jarabe o comprimidos cada 12 horas
≥ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> o 8 mg vía intravenosa más 8 mg de jarabe o comprimidos después de 12 horas	8 mg de jarabe o comprimidos cada 12 horas

- Puede que no estén disponibles todas las formas farmacéuticas
- La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.
- La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

#### *Cálculo de dosis por peso corporal*

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver sección 4.4).

Ondansetrón Fresenius Kabi debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa única no debe exceder de 8 mg.

Deben administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas. La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe superar la dosis de adultos de 32 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días (ver la tabla 2 a continuación).

Tabla 2: Dosis por peso corporal para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia – Niños mayores de 6 meses y adolescentes

Peso	Día 1 <sup>b,c</sup>	Días 2-6 <sup>c</sup>
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg vía intravenosa cada 4 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg vía intravenosa cada 4 horas	4 mg de jarabe o comprimidos cada 12 horas

- Puede que no estén disponibles todas las formas farmacéuticas

- b. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.
- c. La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg

#### *Personas de edad avanzada*

En pacientes de entre 65 y 74 años de edad, puede seguirse la dosis programada para adultos. Todas las dosis intravenosas deben diluirse en 50 a 100 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrarse en perfusión durante no menos de 15 minutos.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis intravenosa inicial de Ondansetrón Fresenius Kabi no debe exceder los 8 mg. Todas las dosis intravenosas deben diluirse en 50 a 100 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrarse en perfusión durante no menos de 15 minutos. La dosis inicial de 8 mg puede ir seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg en perfusión durante no menos de 15 minutos y administradas tras un intervalo mínimo de 4 horas (ver sección 5.2).

#### *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 Fresenius Kabi está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en individuos con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos pacientes no debería excederse una dosis diaria total de 8 mg.

#### *Pacientes con metabolismo lento 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.

#### Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

##### *Adultos:*

##### *Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios*

Para prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios, la dosis recomendada de Ondansetrón Fresenius Kabi inyectable es de una única dosis de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta, en no menos de 30 segundos, administrada al inducir la anestesia.

##### *Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos*

Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección intravenosa lenta, en no menos de 30 segundos.

#### **Población pediátrica:**

##### *Náuseas y vómitos postoperatorios en niños de más de 1 mes y adolescentes*

Para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos sometidos a un proceso quirúrgico con anestesia general, puede administrarse una única dosis de Ondansetrón Fresenius Kabi mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con una dosis 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg antes o después de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos sometidos a un proceso quirúrgico con anestesia general, puede administrarse una única dosis de Ondansetrón Fresenius Kabi mediante inyección intravenosa lenta (no más de 30 segundos) con una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

No hay datos sobre el uso de Ondansetrón Fresenius Kabi en el tratamiento de los vómitos postoperatorios en niños menores de 2 años.

#### *Personas de edad avanzada*

Hay experiencia limitada en el uso de Ondansetrón Fresenius Kabi en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) en personas mayores, sin embargo, ondansetrón ha sido bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben quimioterapia.

#### Poblaciones especiales

##### *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 Fresenius Kabi está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en individuos con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos pacientes no debería excederse una dosis diaria total de 8 mg (por vía oral o parenteral).

##### *Pacientes con metalismo lento 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**

Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5)

Hipersensibilidad a ondansetrón o a alguno de los excipientes.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>3</sub>.

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 (ver sección 5.1). 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.

Se han notificado casos de isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos pacientes, especialmente en el caso de la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente después de la administración de ondansetrón. Se debe alertar a los pacientes de los signos y síntomas de isquemia miocárdica.

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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

### 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/m<sup>2</sup> 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 (ver sección 5.1).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 hepáticas 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 (ver sección 4.4).

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 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 (ver sección 4.4).

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)). (ver sección 4.4).

### ***Apomorfina***

Basándose en informes de hipotensión profunda y pérdida de consciencia cuando se administra ondansetrón con hidrocloreto 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

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

### Embarazo

Con base en la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo.

En un estudio de cohorte con 1,8 millones de embarazos, el uso de ondansetrón durante el primer trimestre se asoció a un mayor riesgo de hendiduras bucales (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas; riesgo relativo ajustado, 1,24 [IC del 95 %, 1,03-1,48]).

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas muestran resultados contradictorios.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

### Lactancia

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

### Fertilidad

No hay información sobre los efectos de ondansetrón en la fertilidad en humanos.

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Ondansetrón no afecta las funciones psicomotrices ni causa sedación. No se esperan efectos perjudiciales en estas actividades como consecuencia de la farmacología de ondansetrón.

## **4.8. 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 ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).. 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.

<b>Muy frecuentes</b> $\geq 1/10$	<b>Frecuentes</b> $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Poco frecuentes</b> $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	<b>Raras</b> $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	<b>Muy raras</b> $< 1/10.000$	<b>No conocida</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>					
			Reacciones de hipersensibilidad inmediata algunas		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Dolor de cabeza.		Convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia) <sup>2</sup>	Mareos durante la Administración intravenosa rápida.		
<b>Trastornos oculares</b>					
			Alteraciones transitorias de la visión (p. ej. visión borrosa predominantemente durante la administración intravenosa rápida)	Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa <sup>3</sup>	
<b>Trastornos cardíacos</b>					
		Arritmias, dolor torácico con o sin descenso del segmento ST y bradicardia.	Prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes)		Isquemia miocárdica (ver sección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>					
	Sensación de calor o sofocos	Hipotensión.			
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
		Hipo.			
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					

	Estreñimiento.				
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					
		Incrementos asintomáticos en las pruebas de función hepática <sup>4</sup>			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
				Erupción cutánea tóxica, (incluyendo necrólisis)	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>					
	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<sub>3</sub>.
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.

#### *Notificación de sospechas de reacciones adversas:*

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

#### Población pediátrica

#### **4.9. 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 sección 4.8). 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.

### Población pediátrica

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos antagonistas de receptores de serotonina (5HT<sub>3</sub>)

Código ATC: A04AA01

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor 5HT<sub>3</sub>. No se conoce exactamente el mecanismo de acción en el control de las náuseas y vómitos.

Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden causar la liberación de 5HT en el intestino delgado iniciando el reflejo de vómito mediante activación de los receptores 5HT<sub>3</sub> de las vías aferentes vagales. Ondansetrón bloquea la iniciación de este reflejo. La activación de los aferentes vagales puede causar también una liberación de 5HT en el área postrema, localizada sobre el suelo del cuarto ventrículo, lo que puede provocar emesis a través de un mecanismo central. Por lo tanto, el efecto de ondansetrón en referencia a las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5HT<sub>3</sub> en las neuronas localizadas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Se desconoce el mecanismo de acción en los vómitos y náuseas post operatorios pero podrían existir vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por citotóxicos.

Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

El papel de ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos no está establecido.

El efecto de ondansetrón sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y control-positivo (moxifloxacino) en 58 adultos sanos hombres y mujeres. Las dosis de Ondansetrón fueron de 8 mg y 32 mg en infusión intravenosa durante 15 minutos. Para la dosis más alta testada de 32 mg, la media máxima (límite superior de 90% CI) de diferencia en QTcF del placebo después de la corrección de la línea basal fue de 19,6 (21,5) msec. Para la dosis mínima testada de 8 mg, la media máxima (por encima del límite de 90% CI) de diferencia en QTcF del placebo después de la corrección fue de 5,8 (7,8) msec. En este estudio no hubo medidas de QTcF mayores de 480 msec y ninguna prolongación QTcF fue mayor de 60 msec. No se vieron cambios significantes en los intervalos electrocardiográficos PR o QRD medidos.

### Población pediátrica

#### Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y las náuseas inducidas por la quimioterapia para el tratamiento del cáncer se evaluó en un estudio aleatorizado y doble ciego en 415 pacientes de 1 a 18 años de edad (S3AB3006). En los días de administración de la quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón a dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa más 4 mg por vía oral entre 8 y 12

horas después, o bien ondansetrón a dosis de 0,45 mg/kg por vía intravenosa, más placebo 8-12 horas después, por vía oral. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de quimioterapia se alcanzó en el 49% (5 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa, más 4 mg de ondansetrón por vía oral) y el 41% (0,45 mg/kg por vía intravenosa, más placebo por vía oral) de los casos de ambos grupos, respectivamente. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. No hubo diferencias en la incidencia global o la naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (S3AB4003) en 438 niños de 1 a 17 años, se consiguió un control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia en el:

- 73% de los casos cuando se administró ondansetrón por vía intravenosa a dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral
- 71% de los casos cuando se administró ondansetrón en forma de jarabe a dosis de 8 mg más 2-4 mg de dexametasona por vía oral en los días de la quimioterapia.

Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencias en la incidencia global o la naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

La eficacia de ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses de edad se investigó en un estudio abierto y no comparativo con un solo grupo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa, administradas 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia y entre cuatro y ocho horas después de recibir la primera dosis. El control completo de la emesis se consiguió en el 56% de los pacientes.

En otro estudio abierto con un solo grupo de pacientes no quirúrgicos (S3A239) se investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguido de dos dosis de ondansetrón de 4 mg en niños < 12 años y 8 mg en niños ≥ 12 años (número total de niños = 28). El control completo de la emesis se consiguió en el 42% de los pacientes.

### Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios

La eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios se investigó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 670 niños de 1 a 24 meses (edad postconcepcional ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Se planificó una cirugía programada con anestesia general para los pacientes, que tenían una ASA ≤ III. Se administró una dosis única de ondansetrón de 0,1 mg/kg en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que tuvo al menos un episodio de emesis durante el periodo de evaluación de 24 horas (población ITT) fue mayor en los pacientes placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% frente al 11%, p < 0,0001).

Se han realizado 4 estudios doble ciego controlados con placebo en 1469 pacientes mujeres y hombres (de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis única intravenosa de ondansetrón (0,1 mg/kg para pacientes pediátricos que pesaban 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos que pesaban más de 40 kg, número de pacientes=735) o placebo (número de pacientes =734). El fármaco en estudio se administró durante al menos 30 segundos inmediatamente antes o después de la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más efectivo en la prevención de las náuseas y vómitos que el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevención y tratamiento de PONV en pacientes pediátricos – Respuesta al tratamiento después de 24 horas

Estudio	Variable de interés	Ondansetrón %	Placebo %	Valor de p
---------	---------------------	---------------	-----------	------------

S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	sin nauseas	64	51	0,004
S3GT11	sin vómitos	60	47	0,004

RC = sin episodios eméticos, medicación de rescate o retirada

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón se mantienen constantes a dosis repetidas. No se ha establecido una correlación directa de la concentración plasmática y el efecto anti- emético.

### Absorción

Una perfusión intravenosa de ondansetrón de 4 mg administrada durante 5 minutos da como resultado unas concentraciones plasmáticas máximas de unos 65 ng/ml.

### Distribución

La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vía oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar con un volumen de distribución en equilibrio de unos 140 litros. Se consigue una exposición sistémica equivalente después de una administración IM e IV de ondansetrón.

Ondansetrón no se une en gran proporción a proteínas (70 – 76%).

### Metabolismo o Biotransformación

#### Biotransformación

Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. La ausencia del enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de ondansetrón.

### Eliminación

Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina de forma inalterada. La vida media terminal es de unas 3 horas.

### Poblaciones especiales de pacientes

#### Diferencia entre sexos

Se han demostrado diferencias en la distribución de ondansetrón entre ambos sexos, teniendo las mujeres una absorción más rápida y más extensa después de la administración oral y un aclaramiento sistémico y un volumen de distribución menores (ajustados según el peso).

### **Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)**

En los pacientes pediátricos de 1 a 4 meses de edad (n = 19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado según el peso fue un 30% más lento que en los pacientes de 5 a 24 meses (n = 22) pero comparable al de los pacientes de 3 a 12 años. La semivida en la población de pacientes de 1 a 4 meses de edad alcanzó una media de 6,7 horas comparado con 2,9 horas en los pacientes de los grupos de 5 a 24 meses y 3 a 12 años de edad. Las diferencias de los parámetros farmacocinéticos de

la población de pacientes de 1 a 4 meses se pueden explicar en parte por un mayor porcentaje de agua corporal total en recién nacidos y lactantes y el mayor volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles, como ondansetrón.

En pacientes pediátricos de 3 a 12 años sometidos a cirugía programada con anestesia general, los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución de ondansetrón se redujeron en comparación con los valores observados en pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron linealmente con el peso, y a los 12 años de edad los valores se acercaron a los comunicados en adultos jóvenes. Cuando el aclaramiento y el volumen de distribución se normalizaron según el peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre las poblaciones de diferentes grupos de edad. El uso de una posología ajustada según el peso compensa los cambios relacionados con la edad y permite normalizar la exposición sistémica en los pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de entre 1 mes y 44 años de edad después de la administración intravenosa de ondansetrón. En base a este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón después de una administración oral o intravenosa en niños y adolescentes era comparable a la de los adultos, a excepción de los bebés de entre 1 a 4 meses. El volumen se relacionó con la edad y fue menor en adultos que en bebés y niños. El aclaramiento se relacionó con el peso pero no con la edad, a excepción de los neonatos de entre 1 y 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en los bebés de entre 1 y 4 meses o simplemente variabilidad inherente debido al bajo número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Debido a que los pacientes de menos de 6 meses de edad sólo reciben una dosis única en PONV la disminución del aclaramiento no es probable que sea clínicamente relevante.

#### *Personas de edad avanzada*

Estudios recientes de Fase I llevados a cabo con voluntarios ancianos sanos han mostrado una ligera disminución en el aclaramiento asociada a la edad, y un incremento en la semivida de ondansetrón. Sin embargo, la gran variabilidad inter-sujeto resultó en una considerable superposición de los parámetros farmacocinéticos entre los sujetos jóvenes (< 65 años de edad) y los ancianos ( $\geq$  65 años de edad) y no hubo diferencias generales en la seguridad o eficacia observadas entre los pacientes de cáncer jóvenes y mayores seleccionados en los ensayos clínicos de NVIC para apoyar recomendaciones de dosificación diferentes en personas mayores. En base a modelos más recientes de concentraciones plasmáticas y exposición-respuesta de ondansetrón, se prevé un efecto mayor en QTcF en pacientes  $\geq$  de 75 años de edad en comparación con los adultos jóvenes. Se proporciona información específica de dosificación para pacientes mayores de 65 años de edad y para mayores de 75 años de edad para las dosis por vía intravenosa (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 15-60 ml/min) tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución se reducen, después de una administración IV de ondansetrón, causando un ligero, aunque clínicamente insignificante aumento de la semivida de eliminación (5,4 h). Un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis (estudiados entre diálisis) mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma después de una administración IV.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón se ve notablemente reducido, con aumento de las semividas de eliminación (15-32 horas).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos no revelaron peligros en particular para los humanos basados en estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad en la reproducción.

Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas con una relación leche/plasma de 5,2:1.

Un estudio en canales iónicos clonados de células de corazón humanas muestra que ondansetrón posee el potencial para afectar la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio HERG. La importancia clínica de estos resultados es incierta.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Citrato de sodio dihidrato  
Ácido cítrico monohidrato  
Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

Ondansetrón Fresenius Kabi inyectable no deberá administrarse conjuntamente con otro medicamento en la misma jeringa o botella de perfusión.

Ondansetrón Fresenius Kabi inyectable solo debe mezclarse con las soluciones para perfusión que se recomiendan en la sección 6.6.

### **6.3. Periodo de validez**

Sin abrir:  
4 años

Inyección:  
Después de la primera apertura el medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Perfusión:  
La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 48 horas a 25°C con las soluciones dadas en la sección 6.6.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas entre 2 y 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas y validadas.

Las soluciones diluidas deben conservarse protegidas de la luz.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Mantener las ampollas con el cartonaje exterior para protegerlas de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampolla de vidrio transparente de tipo I

2 ml:

Tamaño del envase: 1, 5 y 10 ampollas

4 ml:

Tamaño del envase: 1, 5 y 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Ondansetrón Fresenius Kabi 2 mg/ml puede diluirse con las siguientes soluciones para perfusión:

Solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9% p/v)

Solución de glucosa 50 mg/ml (5% p/v)

Solución de manitol 100 mg/ml (10% p/v)

Solución de Ringer lactato

Las soluciones diluidas deben conservarse protegidas de la luz.

Nota:

Las ampollas de Ondansetrón Fresenius Kabi inyectable no deben esterilizarse en autoclave.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Fresenius Kabi España S.A.U

C/Marina 16-18, 08005 Barcelona España

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

68.195

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

29.11.2006

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2020