

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se han clasificado por órgano, sistemas y frecuencias. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100), <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas.

Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis recomendadas estándar de Ondansetrón, de acuerdo con la indicación y formulación.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones grave incluyendo anafilaxia. Puede haber sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT3. *Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: Cefalea. Poco frecuentes: convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia)¹. Raras: vértigo de manera predominante durante una administración IV rápida de Ondansetrón

Trastornos oculares

Raras: Alteraciones visuales transitorias (por ejemplo, visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa. Muy raras: ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa²

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia. Muy raras: prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes). Frecuencia no conocida: isquemia miocárdica.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de enrojecimiento o calor. Poco frecuentes: Hipotensión. *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Poco frecuentes: Hipo. Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Estreñimiento *Trastornos hepatobiliares*

Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática³ *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Muy raros: erupción cutánea tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones locales en el lugar donde se practicó la inyección intravenosa.

(1) Observado sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes.

(2) La mayoría de los casos de los casos de ceguera notificados se resolvieron en 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.

(3) Estas reacciones se observaron frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino

Población pediátrica

El perfil de acontecimientos adversos en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

COMUNICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del Sistema de Farmacovigilancia de

BIOETHIC PHARMA S.A: farmacovigilancia@bioethicpharma.com.py o al Tel.: 021 729 2500.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No fueron constatadas evidencias alguna de que Ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que comúnmente se coadministra.

Se debe tener precaución cuando se coadministra Ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT, y/o fármacos que causan alteraciones electrolíticas. El empleo de Ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del Intervalo QT. El uso concomitante de Ondansetrón con fármacos cardio tóxicos (como por ejemplo antraciclina, como doxorubicina, daunorrubicina o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina o ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y agentes betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias.

Apomorfina

En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró Ondansetrón junto con apomorfina hidrocloreuro, el uso concomitante de Ondansetrón y apomorfina está contraindicado.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:

En aquellos pacientes tratados con potentes inductores de CYP3A4 (como fenitoína, carbamazepina y rifampicina), el aclaramiento tras la administración de Ondansetrón por vía oral fue incrementado y las concentraciones plasmáticas reducidas.

Tramadol

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

Sobredosis

Existe una experiencia limitada acerca de la sobredosificación de Ondansetrón.

En la mayoría de los casos los síntomas fueron similares a los ya notificados en pacientes que recibieron la dosis recomendada. Las notificaciones de sobredosificación incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio. Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis dependiente. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento del electrocardiograma.

Población pediátrica

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

Tratamiento

No hay un antídoto específico para Ondansetrón; por consiguiente, en caso de sospecha de sobredosificación, se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte que resuelva apropiado.

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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Centro Paraguayo de Toxicología.

Av. Gral. Santos y F.R. Moreno. Asunción Tel 204 800.

Presentaciones:

Se presenta en envase conteniendo 10 ampollas.

Conservar el producto a temperatura comprendida entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños

Elaborado por: QUIMFA S.A. Av. Primer presidente N° 1736 c/rendague

Tel (021) 289 4000 R.A. Asunción-Paraguay.

Para: BIOETHIC PHARMA S.A.

Tacuary 221 esq. Eligio Ayala

Tel (021) 492 032- Asunción, Paraguay.

DT: Q.F. Andrea J. Paciello-Reg. Prof. N°4.637

Venta autorizada por DINAVIS

Certificado de Registro Sanitario N°: 18282-02-EF

ONDANSETRON 8mg BIOETHIC PHARMA

ONDANSETRON 8 mg/4mL

Solución inyectable

Venta Bajo Receta.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene:

Ondansetrón	8,00 mg
Excipientes c.s.p	4,00 mL

ACCION TERAPEUTICA:

El Ondansetrón es un antagonista selectivo que actúa sobre los receptores de serotonina (5-HT3).

Clasificación ATC: A04AA01

Vía de administración: Vía Intravenosa.

Indicaciones

Prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios.

Población pediátrica:

Tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en niños a partir de 1 mes de edad.

Tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 6 meses de edad.

Características Farmacológicas

Mecanismo de acción: El Ondansetrón es un antagonista selectivo que actúa sobre los receptores de serotonina (5-HT3). Su mecanismo de acción no ha sido totalmente caracterizado.

Farmacodinamia:

Los receptores serotoninérgicos del tipo 5-HT3 están presentes sobre ambas terminales nerviosas vágales periféricas y centralmente sobre la zona quimiorreceptora gatillo del área postrema. La activación de las vías aferentes vágales producen la liberación de 5-HT en el área postrema, localizada en el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover emesis a través de un mecanismo central. El efecto de Ondansetron en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores de 5-HT3 sobre las neuronas situadas tanto en el sistema nervioso periférico como en el central.

La acción citotóxica de los agentes quimioterapéuticos y de radioterapia pueden producir la liberación de 5HT en el intestino delgado iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5HT3 de las vías aferentes vágales. Ondansetron bloquea el inicio de este reflejo. Se desconoce los mecanismos de acción de Ondansetrón en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con los vómitos y nauseas inducidos por agentes citotóxicos.

El Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

Farmacocinética:

Absorción

Ondansetrón se absorbe completamente desde el tracto gastrointestinal tras su administración oral, sufriendo metabolismo de primer paso. Aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la dosis se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas. La biodisponibilidad media en hombres sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55% al 60%.

Distribución

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

La disposición de Ondansetrón por vía intramuscular e intravenosa posee 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 intramuscular e intravenosa es equivalente.

Eliminación

La eliminación predominante del Ondansetrón es 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.

Pacientes pediátricos

En pacientes con **edades** comprendidas entre lo 3 y 12 años, sometidos a una intervención quirúrgica electiva con anestesia general, se redujeron los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución de Ondansetrón, en comparación con los valores de pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron siguiendo una moda lineal con el peso y hasta los 12 años, los valores se fueron aproximando a los de adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y volumen de distribución se normalizaron por peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre los diferentes grupos de edad. El empleo de una dosis en función del peso compensa estos cambios relacionados con la edad y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

En base a datos más recientes sobre las concentraciones plasmáticas de Ondansetrón y datos sobre modelos de respuesta a la exposición al fármaco, en pacientes ≥ 75 años se espera un mayor efecto sobre el intervalo QTc. Existe información específica sobre la pauta posológica de administración intravenosa, en pacientes mayores de 65 años y también para pacientes mayores de 75 años.

Género

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 volumen de distribución (ajustado al peso).

Pacientes con insuficiencia renal

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 aumento de la semivida de eliminación

(5,4 horas; aunque clínicamente poco significativo).

Pacientes con 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) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo pre sistémico.

Posología y forma de administración

Ondansetrón se administra mediante inyección intravenosa o mediante perfusión intravenosa tras su dilución.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con la dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos empleados.

La elección de la pauta posológica debe ser determinada por la gravedad de la emesis.

Adultos

Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, puede administrarse por vía oral o intravenosa.

Pautas posológicas recomendadas

En las primeras 24 horas de quimioterapia o radioterapia:

-Una dosis única de 8 mg en forma de inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos).

Quimioterapia altamente emetógenas (por ejemplo, cisplatino a dosis altas)

-Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos).

-Una dosis de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos), seguida de dos dosis adicionales intravenosa (en no menos de 30 segundos) espaciadas por 4 horas entre sí o mediante una perfusión constante de 1 mg/hora durante 24 horas.

-Una dosis máxima inicial de 16 mg por vía intravenosa diluida en 50-100 mL, de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles y administrada mediante perfusión en no menos de 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia.

La dosis inicial de Ondansetrón puede ir seguida de dos dosis adicionales de 8 mg, espaciadas por 4 horas entre sí, administrada mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos). No se debe administrar una dosis mayor de 16mg debido al incremento del riesgo dosis-dependiente de prolongación del intervalo QT.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas continuar administrando Ondansetrón por vía oral, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

Población Pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 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. 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. No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de

Ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia y radioterapia en niños.

Ondansetrón solución inyectable debe diluirse en 5% de dextrosa ó 0,9% de cloruro de sodio u otro fluido de perfusión compatible, y administrarse en perfusión intravenosa durante no menos de 15 minutos.

Cálculo de dosis por superficie corporal

Se recomienda administrar Ondansetrón inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa única no debe exceder de 8 mg. La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días (Tabla 1). La dosis total durante 24 horas no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

Tabla 1: Dosis por superficie corporal, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 6 meses y adolescentes.

Superficie corporal	Día 1^{a,b}	Días 2-6^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa mas 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas ^c
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más de 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas ^c

a. La dosis intravenosa no debe exceder 8 mg.

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

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse con los comprimidos de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos comprimidos iguales.

Cálculo de dosis por peso corporal

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa única no debe exceder 8mg. Deben administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas. La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días.

La dosis total durante 24 horas (Administradas en dosis divididas) no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg. (Ver Tabla 2).

Tabla 2: Dosis por peso, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 6 meses y adolescentes.

Peso	Día 1^{a,b}	Días 2-6^b
< 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas ^c
>10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas ^c

a. La dosis intravenosa no debe exceder 8 mg.

b. La dosis total durante 24 horas no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse con los comprimidos de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos comprimidos iguales.

Pacientes de edad avanzada

Se puede seguir las mismas pautas posológicas que para los adultos en pacientes de 65 a 74 años. Las dosis intravenosas se deben diluir en 50 - 100 mL de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles y administrar mediante perfusión durante más de 15 minutos. En pacientes de 75 años o mayores, la dosis inicial intravenosa de Ondansetrón no debe exceder de 8 mg. Tras la dosis inicial de 8 mg se pueden administrar 2 dosis adicionales de 8 mg, mediante una perfusión de más de 15 minutos dejando un tiempo de más de 4 horas entre la administración de una dosis y otra.

En pacientes de más de 65 años, Ondansetrón es bien tolerado sin variar la dosis, frecuencia de dosificación o vía de administración.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Adultos

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios: puede administrarse una dosis única de 4 mg mediante una inyección intravenosa lenta al inducir la anestesia.

Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos: se recomienda administrar una dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta.

Población pediátrica (Niños ≥ 1 mes y adolescentes)

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en cirugía general: En pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, puede administrarse una dosis única de Ondansetrón

mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos). La dosis para administrar será de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

No hay datos del uso de Ondansetrón en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños menores de 2 años.

Poblaciones especiales (Para ambas indicaciones)

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con disfunción moderada o grave de la función hepática no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral, debido a la semivida sérica significativamente prolongada y el aclaramiento significativamente reducido.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Contraindicaciones

Esta medicación esta contraindicada en pacientes con hipersensibilidad antagonistas selectivos de los receptores de la 5-HT3 (Ondansetrón) o a alguno de los excipientes.

En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró Ondansetrón junto con apomorfina hidrocioruro, el uso concomitante está contraindicado.

Advertencias y precauciones

Se han notificado casos de post comercialización de Torsade de Pointes en pacientes que recibieron Ondansetrón. Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. En pacientes con síndrome congénito QT largo se debe evitar la administración de Ondansetrón. En pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con alteraciones electrolíticas, fallo cardiaco congestivo, bradiarritmias o pacientes que estén tomando otros fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT o alteraciones electrolíticas, se debe administrar con precaución. En pacientes tratados con Ondansetrón se han notificado casos de isquemia miocárdica, se debe alertar a los pacientes de los signos y síntomas de la isquemia miocárdica. En algunos pacientes, especialmente en el caso de la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente después de la administración de Ondansetrón. Antes de la administración de Ondansetrón se debe corregir la hipocalemia y la hipomagnesemia.

Se recomienda monitorizar a los pacientes que deban recibir tratamiento concomitante clínicamente justificado de Ondansetrón con medicamentos serotoninérgicos incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN).

En post comercialización se han descrito casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anormalidades neuromusculares). Se monitorizará a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de la administración, debido a que Ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso.

En pacientes que se han sometido a una adenoaigmidalectomía, la prevención de náuseas y vómitos con Ondansetrón podría enmascarar una hemorragia oculta se recomienda la monitorización de estos pacientes tras recibir Ondansetrón.

Población pediátrica: Los pacientes pediátricos que reciben Ondansetrón junto con quimioterapia hepatotóxica, deben ser monitoreados para controlar cualquier alteración de la función hepática.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo: Debe realizarse una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Ondansetrón. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que Ondansetrón puede causar daño en el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres en edad fértil sexualmente activas usen un método anticonceptivo eficaz. Con base a estudios epidemiológicos, se sospecha que Ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administran durante el primer trimestre de embarazo. Los datos de seguridad de Ondansetrón durante el embarazo son limitados y los hallazgos de los estudios fármaco epidemiológicos disponibles son inconsistentes. Los informes post comercialización describen casos de malformaciones congénitas ene l uso de Ondansetrón durante el embarazo; sin embargo, los informes son insuficientes para establecer una relación causal. No debe utilizarse Ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo.

Lactancia: Se desconoce si Ondansetrón se excreta por la leche materna. No hay evidencias de reacciones adversas en lactantes o efectos en la producción de leche materna. Sin embargo, se ha demostrado que Ondansetrón pasa a la leche en animales en periodo de lactancia. Se recomienda, que las madres en período de lactancia no amamenten a sus niños si están recibiendo Ondansetrón.

Fertilidad: Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.