



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ONDANSETRÓN

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL E INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos antagonistas de receptores de serotonina (5HT₃).

Código ATC: A04AA01

3.1. Farmacodinamia

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor 5HT₃. No se conoce exactamente el mecanismo de acción en el control de las náuseas y vómitos.

Ondansetrón bloquea el reflejo de vómito mediante activación de los receptores 5HT₃ de las vías aferentes vágales, iniciado por los agentes quimioterápicos y la radioterapia al producir la liberación de 5HT en el intestino delgado. La activación de los aferentes vágales también puede causar una liberación de 5HT en el área postrema, localizada sobre el piso 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 5HT₃ en las neuronas localizadas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los vómitos y náuseas post-operatorios podrían tener una ruta común a los inducidos por citotoxicidad.

3.2. Farmacocinética

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 antiemético.

Absorción

Después de la administración oral, Ondansetrón es absorbido pasiva y completamente del tracto gastrointestinal y sufre un primer paso de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

metabolismo. La biodisponibilidad, después de una administración oral, se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos, pero no así por los antiácidos.

Una perfusión intravenosa de 4 mg de Ondansetrón administrada durante 5 minutos produce concentraciones plasmáticas máximas de unos 65 ng/ml. Con la administración intramuscular, las concentraciones plasmáticas máximas de unos 25 ng/ml se consiguen a los 10 minutos de la inyección.

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

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.

Excreción

Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina de forma inalterada.

La vida media terminal es de unas 3 horas.

Grupos especiales

Ancianos

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 vida media (5 horas).

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 vida media de eliminación (5,4 h). En pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis, la farmacocinética de Ondansetrón era esencialmente la misma después de una administración IV.

Insuficiencia hepática

Después de una dosis por vía oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de Ondansetrón se





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

ve notablemente reducido, con aumento de las vidas medias de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo pre-sistémico.

Diferencias de género

Se han observado diferencias de género en la distribución de Ondansetrón, en mujeres presentando una mayor velocidad y extensión de absorción después de una dosis oral y un aclaramiento sistémico y volumen de distribución reducidos (ajustado por peso).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios preclínicos, no mostraron riesgos 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. Un estudio en canales iónicos clonados de células de corazón humanas muestra que Ondansetrón posee el potencial para afectar la repolarización cardiaca mediante el bloqueo de los canales de potasio HERG. La importancia clínica de estos resultados es incierta.

4. INDICACIONES

Tratamiento de las náuseas y vómitos producidos por la terapia citotóxica y por radiación.

Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos en el post-operatorio.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis recomendada

- a) Quimioterapia y radioterapia emetogénica para adultos: 8 - 32 mg al día administrado de la siguiente manera: 8 mg vía endovenosa lenta, antes de la quimioterapia o por vía oral 1 - 2 horas antes y continuar con 8 mg vía oral cada 12 horas hasta 5 días.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- b) Quimioterapia altamente emetogénica (adultos): Dosis Inicial: 8 mg vía endovenosa lenta antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis adicionales de 8 mg vía endovenosa con intervalo de 2-4 horas.

Otro esquema: Dosis única de 32 mg diluido en 50 - 100 ml de solución salina, administrada durante 15 minutos, antes de la quimioterapia.

Posterior a cualquiera de los dos esquemas antes señalados continuar con 8 mg cada 12 horas por 5 días.

En pacientes con disfunción hepática moderada a severa: No exceder dosis diaria de 8 mg.

- c) **Tratamiento de las náuseas y emesis producida por terapia citotóxica y por radiación en pediatría.**

Prevención de la emesis aguda (primeras 24 horas):

Superficie corporal menor a 1,2 metros cuadrados: 5 mg por metro cuadrado por vía endovenosa lenta cada 8 horas.

Superficie corporal mayor a 1,2 metros cuadrados: Administrar hasta un máximo de 8 mg por vía endovenosa lenta cada 8 horas.

Superficie corporal menor a 0,6 metros cuadrados: 2 mg vía oral cada 8 horas.

Prevención de la emesis tardía (después de 24 horas):

Superficie corporal de 0,6 a 1,2 metros cuadrados: 4 mg vía oral cada 8 horas.

Superficie corporal mayor de 1,2 metros cuadrados: 8 mg vía oral cada 8 horas.

- d) Prevención y tratamiento de náusea y vómito post-operatorios: 0,15 mg/Kg vía intravenosa hasta un máximo de 4 mg, en una sola dosis, antes, durante o después de la inducción de la anestesia.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere realizar modificaciones de la dosis administrada por vía oral ni de la frecuencia de administración.

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 grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

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.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Ondansetrón puede administrarse por vía oral (comprimidos o jarabe), intravenosa o intramuscular. En la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, Ondansetrón 8 mg puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa lenta inmediatamente antes del tratamiento, seguidos por 8 mg por vía oral cada 12 horas.

Para administración oral: una dosis de 8 mg, 1-2 horas antes del tratamiento, seguida de 8 mg, 12 horas más tarde.

En los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas) se recomienda administrar Ondansetrón por vía intravenosa.

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

La dosis recomendada para administración oral es de 8 mg dos veces al día. En caso de disfunción hepática moderada a severa, debe ajustarse la dosis, de acuerdo al grado de funcionalismo hepático, según la clasificación de Pugh.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se recomienda no exceder la dosis máxima de 8 mg/día, sobre todo en aquellos pacientes con hepatopatía grado 10, o superior de Pugh.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Incremento del tiempo de tránsito por el intestino grueso y puede causar estreñimiento en algunos pacientes.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática. Estas reacciones se observaron frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Trastornos cardiovasculares

Frecuentes: Sensación de rubor o calor.

Poco frecuentes: Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia e hipotensión. El dolor torácico y las arritmias cardíacas pueden ser mortales en casos individuales.

Raras: Prolongación de la QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

Muy raras: Cambios ECG transitorios incluida prolongación del intervalo QT, predominantemente después de una administración intravenosa de Ondansetrón.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Poco frecuentes: Reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculógiras/reacciones distónicas) sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes, convulsiones.

Raras: Mareos durante la administración IV rápida.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuente: Hipo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Rash, urticaria, prurito, algunas veces extendiéndose a lo largo de la vena de administración del fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia. Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT₃.

Trastornos oculares

Raras: Alteraciones visuales transitorias (p. ej. visión borrosa) principalmente durante la administración IV rápida.

Muy raras: Ceguera transitoria, principalmente durante la administración IV. La mayoría de los casos de ceguera comunicados 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 comunicados como de origen cortical.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Cefalea, enrojecimiento o calor, hipo, vértigo durante una administración intravenosa rápida de Ondansetrón. La mayoría de los casos se resolvieron en 20 minutos.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Estudios específicos señalan que Ondansetrón no interacciona con el alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, propofol y tiopental.

Ondansetrón puede disminuir el efecto analgésico del tramadol.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Ondansetrón se metaboliza por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2, por lo cual, en pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 como: Fenitoina, carbamazepina y rifampicina, se puede observar incremento del aclaramiento y disminución de las concentraciones sanguíneas de Ondansetrón.

La administración conjunta de Ondansetrón con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT puede dar lugar a una prolongación QT adicional.

El uso simultáneo de Ondansetrón con fármacos cardiotoxicos (p. ej., antraciclina 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.

Medicamentos serotoninérgicos (p. ej. ISRS y IRSN)

Se han observado informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de Ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los IRSS y los IRNS).

Basándose en informes de hipotensión grave y pérdida de conciencia cuando se administra apomorfina con Ondansetrón, está contraindicado el uso concomitante de apomorfina con Ondansetrón.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La eficacia del Ondansetrón hidrocloreto dihidrato en quimioterapia altamente emetogénica en adultos, puede ser potenciada por la adición de una dosis intravenosa única de 20 mg de fosfato de dexametasona administrada antes de la quimioterapia.

Realizar evaluaciones oftalmológicas periódicas, debido a que se acumula a nivel ocular.

En caso de disfunción hepática debe ajustarse la dosis de acuerdo al grado de funcionalismo hepático. Se recomienda no exceder la dosis de 8 mg/día.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente, además posterior a la comercialización se han reportados casos de Torsade de pointes en pacientes que han utilizado Ondansetrón.

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

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT₃.

Los episodios respiratorios requieren tratamiento sintomático y se les deberá prestar una atención especial como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Se han observado informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de Ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (IRSS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina selectivos (IRNS)). Si el tratamiento con Ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una vigilancia adecuada del paciente.

Ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, por lo cual se vigilará a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

La prevención de náuseas y vómitos con Ondansetrón en pacientes sometidos a amigdalectomía pueden enmascarar hemorragias ocultas. Por tanto, tales pacientes deben ser cuidadosamente vigilados después de recibir Ondansetrón.

Debido a que hasta la fecha hay poca experiencia sobre el uso de Ondansetrón en pacientes cardiacos deberá tenerse precaución si Ondansetrón se coadministra con anestésicos a pacientes con arritmias o trastornos de la conducción cardiaca o a pacientes que están siendo tratados con agentes antiarrítmicos o β -bloqueantes.

Con el uso de Ondansetrón por vía intravenosa, se han descrito muy raramente cambios transitorios en el electrocardiograma incluyendo prolongaciones en el intervalo QT. Se aconseja precaución si los pacientes han recibido agentes cardiotóxicos, con alteraciones electrolíticas,



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y se debe evaluar el equilibrio beneficio/riesgo de la prescripción de Ondansetrón en pacientes con alteración previa del intervalo QT.

En la población pediátrica que recibe Ondansetrón y quimioterapia hepatotóxica se vigilará estrechamente el posible deterioro de la función hepática.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

8.3. Lactancia

De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Ondansetrón o a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃ (ej. Granisetron, dolasetron) o a cualquiera de los excipientes.
Apomorfina

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

En pacientes que han recibido sobredosis, las manifestaciones clínicas que se han comunicado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV de segundo grado transitorio. Estos síntomas fueron similares a los comunicados en los pacientes que reciben las dosis recomendadas.

10.2. Tratamiento

No hay un antídoto específico para Ondansetrón; por consiguiente, en caso de sospecha de sobredosificación, el paciente debe permanecer bajo una supervisión médica cuidadosa, se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 del propio Ondansetrón.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

USO HOSPITALARIO

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

