



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ONDANSETRON

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAMUSCULAR (IM), INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Antieméticos y antinauseosos. Antagonistas de la 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 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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **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%).

## **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.

## **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 aumento de la vida media de eliminación (5,4 h) no significativo desde el punto de vista clínico. En pacientes con insuficiencia renal severa 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 severa, el aclaramiento sistémico de ondansetrón se 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 presistémico.

## **Edad avanzada (≥ 65 años)**

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).

## **Sexo**

Se han observado diferencias 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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

cardíaca 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

#### Adultos

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

##### Quimioterapia y radioterapia emetogénica para adultos

8 - 32 mg al día administrado de la siguiente manera: 8 mg vía intramuscular o intravenosa lenta, antes de la quimioterapia o por vía oral 1 - 2 horas antes y continuar con 8 mg vía oral cada 8 o 12 horas hasta 5 días.

##### Quimioterapia altamente emetogénica (adultos)

Dosis Inicial: 8 mg vía intramuscular o intravenosa lenta antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis adicionales de 8 mg vía intramuscular o intravenosa con intervalo de 2 - 4 horas.

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

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

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

##### Prevención de las náuseas y vómitos post-operatorios

Una dosis única de 4 mg por vía intramuscular o intravenosa lenta, administrada durante la inducción de la anestesia.

##### Tratamiento de las náuseas y vómitos post-operatorios establecidos

Una dosis única de 4 mg, administrada por inyección intravenosa lenta o intramuscular antes, durante o después de la inducción de la anestesia.

## **Niños y adolescentes**

### **Tratamiento de las náuseas y emesis producida por terapia citotóxica y por radiación**

#### Superficie corporal < 0,6 m<sup>2</sup>:

El primer día: 2 mg por m<sup>2</sup>, continuar con 1 mg vía oral después de 12 horas.

Día 2 al 6to día: 2 mg vía oral cada 8 o 12 horas.

#### Superficie corporal ≥ 0,6 m<sup>2</sup> a 1,2 m<sup>2</sup>:

El primer día: 5 mg por m<sup>2</sup> por vía intravenosa lenta, continuar con 4 mg vía oral después de 12 horas.

Día 2 al 6to día: 4 mg vía oral cada 8 o 12 horas.

#### Superficie corporal > 1,2 m<sup>2</sup>:

El primer día: 5 mg por m<sup>2</sup> por vía intravenosa lenta, continuar con 8 mg vía oral después de 12 horas.

Día 2 al 6to día: 8 mg vía oral cada 8 o 12 horas.

### **Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos 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 señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

### **Insuficiencia renal**

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

### **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.

### **Edad avanzada (≥ 65 años)**

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

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Ondansetrón puede administrarse por vía oral (comprimidos o tabletas), intravenosa o intramuscular.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## Vía Oral

### Tabletas o comprimidos:

Se administra por vía oral. Las tabletas o comprimidos se tragan enteros con un poco de agua.

### Tabletas de desintegración oral

Retire la tableta del envase inmediatamente antes de tomar su dosis. Para abrir el envase, no intente presionar la tableta a través del envoltorio de aluminio. Despegue con las manos secas la parte posterior del envoltorio. Retire la tableta suavemente y colóquela de inmediato sobre la lengua. La tableta se disolverá en pocos segundos, déjela disolver en la boca sin masticar y podrá ser tragada con la saliva. No trague la tableta entera. Trague varias veces a medida que la tableta se disuelve. Lávese las manos después de usar el ondansetrón.

## Vía intravenosa

Diluir el ondansetrón en solución 0,9% u otra solución compatible y administrar en 15 minutos. En determinadas circunstancias, se ha administrado sin diluir en 2 - 5 min.

## Vía Intramuscular

La solución inyectable se administra por vía intramuscular por inyección intraglútea profunda, en el cuadrante superior externo.

## 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 del sistema inmunológico**

Raras: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia. Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT<sub>3</sub>.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea.

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

Raras: Vértigo.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos oculares**

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

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 cardiacos**

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

Raras: Prolongación de la QTc (incluyendo *torsade de pointes*).

Frecuencia no conocida: isquemia miocárdica.

## **Trastornos vasculares**

Frecuentes: Sensación de rubor o calor.

Poco frecuentes: hipotensión

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuente: Hipo.

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Incremento del tiempo de tránsito por el intestino grueso que 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 de la piel y del tejido subcutáneo**

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

Muy raras: 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, enrojecimiento, calor.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## 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.

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 cardiotóxicos (p. ej., antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina, trastuzumab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como propranolol, atenolol) puede aumentar el riesgo de arritmias.

Con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina [IRSN]) se han descrito casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares).

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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 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.

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.

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-HT<sub>3</sub>.

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

Si el tratamiento con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una vigilancia adecuada del paciente dado que se han descrito casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) con el uso concomitante (ver "interacciones").

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.

Deberá tenerse precaución al administrar ondansetrón con anestésicos a pacientes con arritmias o trastornos de la conducción cardíaca o a pacientes que están siendo tratados con agentes antiarrítmicos o betabloqueantes.

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





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

cardiotóxicos, con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y se debe evaluar el balance 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

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

## 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ondansetrón sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a ondansetrón o a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>3</sub> (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.

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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### 11.1. Vía oral

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

### 11.2. Vía parenteral

#### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular, intravenosa.

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

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Julio de 2023