

Departamento de Registro Farmacéutico

**IZOFRAN, ZYDIS**  
(ondansetrón/clorhidrato de ondansetrón, dihidratado)  
4 mg, 8 mg, comprimidos  
4 mg, 8 mg, liofilizado oral  
4 mg/ 2 mL, 8 mg/ 4 mL, solución inyectable  
16 mg, supositorios

## **Información básica para la prescripción**

### **Versión 2.0**

#### **AVISO**

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifique en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 27 de junio de 2022

N.º de referencia: No corresponde

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## Índice

1	Marcas comerciales .....	3
2	Descripción y composición .....	3
3	Indicaciones .....	4
4	Posología y administración.....	5
5	Contraindicaciones .....	10
6	Advertencias y precauciones .....	10
7	Reacciones adversas .....	10
8	Interacciones.....	12
9	Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.....	13
9.1	Embarazo .....	13
9.2	Lactancia.....	14
9.3	Mujeres y varones con capacidad de procrear .....	14
10	Sobredosis.....	15
11	Farmacología clínica .....	15
12	Estudios clínicos.....	20
13	Datos sobre toxicidad preclínica .....	21
14	Información farmacéutica.....	22

## Lista de tablas

Tabla 4-1	Cálculo de la dosis según la superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad) ...	7
Tabla 4-2	Cálculo de la dosis según el peso corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad).....	7
Tabla 7-1	Reacciones adversas.....	11
Tabla 7-2	Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida).....	12
Tabla 12-1	Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos - Respuesta al tratamiento durante 24 horas .....	21

## 1 Marcas comerciales

IZOFRAN™, Zydys™

## 2 Descripción y composición

### Formas farmacéuticas

#### Comprimidos:

Ondansetrón, comprimidos de 4 mg: comprimido recubierto, de color amarillo, ovalado, con el grabado «GX ET3». Cada comprimido contiene 4 mg de ondansetrón en forma de clorhidrato dihidratado.

Ondansetrón, comprimidos de 8 mg: comprimido recubierto, de color amarillo, ovalado, con el grabado «GX ET5». Cada comprimido contiene 8 mg de ondansetrón en forma de clorhidrato dihidratado.

#### Liofilizado oral:

ZYDIS, ondansetrón 4 mg: liofilizado oral, redondo, de color blanco, plano-convexo y de rápida dispersión. Cada liofilizado oral de ZYDIS contiene 4 mg de ondansetrón.

ZYDIS, ondansetrón 8 mg: liofilizado oral, redondo, de color blanco, plano-convexo y de rápida dispersión. Cada liofilizado oral de ZYDIS contiene 8 mg de ondansetrón.

#### Solución inyectable:

Ondansetrón inyectable: solución estéril, incolora y transparente inyectable o de infusión. Cada mililitro de solución acuosa contiene 2 mg de ondansetrón en forma de clorhidrato dihidratado.

#### Supositorios:

Los supositorios de ondansetrón son supositorios en forma de torpedo, de color blanco. Cada supositorio contiene 16 mg de ondansetrón.

### Sustancias activas

Ondansetrón/clorhidrato de ondansetrón, dihidratado.

### Excipientes

#### Comprimidos:

Lactosa anhidra

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato de magnesio

Metilhidroxipropilcelulosa

Colorante amarillo (Opaspray M-1 8429)

**Liofilizado oral:**

Gelatina

Manitol

Aspartamo

Metilparabeno

Propilparabeno

Aroma de fresas 17.C5.6217.

**Solución inyectable:**

Las ampollas contienen:

Cloruro de sodio

Ácido cítrico

Citrato de sodio

Agua para inyectables

**Supositorios:**

Gliceridos semisintéticos sólidos

Cetomacrogol 1000

Ricinoleato de glicerilo

### **3 Indicaciones**

**Comprimidos:**

**Adultos**

IZOFRAN Comprimidos está indicado para el control de las náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia.

IZOFRAN comprimidos está también indicado para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

**Población pediátrica**

IZOFRAN Comprimidos está indicado para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica.

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención o el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios.

### **Liofilizado oral:**

#### **Adultos**

IZOFRAN Zydys está indicado para el control de las náuseas y vómitos provocados por la quimio y radioterapias citotóxicas.

IZOFRAN Zydys está también indicado para la prevención de náuseas y vómitos postquirúrgicos.

#### **Población pediátrica**

IZOFRAN Zydys está indicado para el manejo de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica.

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado oralmente para la prevención o tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios; para este propósito se recomienda la inyección IV.

### **Solución inyectable:**

#### **Adultos**

IZOFRAN inyectable está indicado para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica y por la radioterapia.

IZOFRAN inyectable está indicado también en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios.

#### **Población pediátrica**

IZOFRAN inyectable está indicado para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica.

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención o el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios; para este fin se recomienda el empleo de la inyección i.v.

### **Supositorios:**

IZOFRAN supositorios está indicado para el tratamiento y prevención de las náuseas y el vómito inducidos por la quimioterapia citotóxica y por la radioterapia en casos en la vía oral no se puede usar.

## **4 Posología y administración**

### **Posología**

#### **NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA**

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según las dosis y las combinaciones de los esquemas de quimioterapia y radioterapia utilizados. La elección de la pauta posológica deberá determinarse en función de la intensidad de la exposición emetógena.

## **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en adultos**

### ***Formulaciones orales:***

La dosis oral recomendada es de 8 mg tomados de 1 a 2 horas antes del tratamiento de quimioterapia o radioterapia, seguidos de 8 mg por vía oral cada 12 horas durante un máximo de 5 días.

En el caso de una quimioterapia intensamente emetógena, puede utilizarse una dosis oral única de hasta 24 mg de ondansetrón tomada juntamente con 12 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía oral, de 1 a 2 horas antes de la quimioterapia. Tras las primeras 24 horas, el tratamiento oral o rectal con ondansetrón puede continuarse durante un período de hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada es de 8 mg dos veces al día.

### ***Solución inyectable:***

La dosis recomendada de ondansetrón por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.) es de 8 mg administrados inmediatamente antes del tratamiento. En el caso de la quimioterapia intensamente emetógena, puede utilizarse una dosis inicial máxima de ondansetrón de 16 mg en infusión i.v. de 15 minutos. No deberá administrarse una dosis por vía i.v. superior a 16 mg. La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia intensamente emetógena puede potenciarse mediante la adición de una dosis única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía i.v., administrada antes de la quimioterapia. Las dosis i.v. superiores a 8 mg y de hasta un máximo de 16 mg deben diluirse en un volumen de 50 ml a 100 ml de solución salina al 0,9% o de solución glucosada al 5% antes de la administración, y deben administrarse en infusión i.v. de 15 minutos como mínimo (véase el apartado 14 Información farmacéutica - Instrucciones de uso y manipulación). Las dosis de ondansetrón de 8 mg o inferiores no requieren dilución y pueden administrarse en inyección i.m. o i.v. lenta de 30 segundos como mínimo. Tras la dosis inicial de ondansetrón pueden administrarse otras 2 dosis adicionales de 8 mg por vía i.v. o i.m., con una separación entre ellas de entre 2 y 4 horas, o bien una infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas como máximo. Se recomienda el tratamiento por vía oral o rectal como protección frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

### ***Supositorios:***

La dosis recomendada de ondansetrón en supositorios es de un supositorio de 16 mg administrado de 1 a 2 horas antes del tratamiento. Para la protección frente a los vómitos tardíos o prolongados, después de las primeras 24 horas, deberá continuarse el tratamiento oral o rectal con ondansetrón hasta 5 días como máximo después de un ciclo de tratamiento. La dosis diaria recomendada de ondansetrón en supositorios es de un supositorio de 16 mg.

## **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños y adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)**

### ***Formulaciones orales e inyectables:***

La dosis a utilizar para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en función de la superficie corporal o del peso. En los estudios clínicos pediátricos, el ondansetrón se administró mediante una infusión i.v. diluida en un volumen de 25 ml a 50 ml de solución salina u otro líquido de infusión compatible (véase el apartado 14 Información farmacéutica - Instrucciones de uso y manipulación), con un periodo de infusión no inferior a 15 minutos.

### Cálculo de la dosis según la superficie corporal

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 5 mg/m<sup>2</sup> por vía i.v. La dosis i.v. no debe superar los 8 mg. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (Tabla 4-1). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

**Tabla 4-1 Cálculo de la dosis según la superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad)**

Superficie corporal	Día 1	Días 2-6
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. más 2 mg en jarabe al cabo de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥ 0,6 m <sup>2</sup> a ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. más 4 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. o bien 8 mg i.v. más 8 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	8 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

### Cálculo de la dosis según el peso corporal

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 0,15 mg/kg por vía i.v. La dosis i.v. no debe superar los 8 mg. El día 1 pueden administrarse otras dos dosis por vía i.v., a intervalos de 4 horas. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (Tabla 4-2). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

**Tabla 4-2 Cálculo de la dosis según el peso corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad)**

Peso corporal	Día 1	Días 2-6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg por vía i.v. cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg por vía i.v. cada 4 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

### *Supositorios:*

No se recomienda el uso de ondansetrón en supositorios en los niños. El método de administración habitual es la vía i.v., seguida de tratamiento oral (véase más arriba el apartado 4 Posología y administración – Niños y adolescentes – Formulaciones orales e inyectables).

## **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en ancianos**

### ***Formulación oral***

No es necesaria ninguna modificación de la dosis oral ni de la frecuencia de administración.

### ***Formulación i.v.***

En los pacientes de edad igual o superior a 65 años, todas las dosis para administración i.v. deberán diluirse y administrarse en infusión i.v. de 15 minutos y, en el caso de que se repita la administración, esta deberá realizarse con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas.

En los pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis i.v. inicial de 8 mg o 16 mg de ondansetrón, administrada en infusión i.v. de 15 minutos, puede ir seguida de 2 dosis de 8 mg mediante una infusión de 15 minutos que se administrarán separadas entre sí por 4 horas como mínimo. En los pacientes de edad igual o superior a 75 años, la dosis i.v. inicial de ondansetrón no deberá superar los 8 mg y se administrará mediante una infusión de 15 minutos. Tras la dosis inicial de 8 mg pueden administrarse otras 2 dosis de 8 mg, mediante infusiones de 15 minutos, con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas (véase el apartado 11 Farmacología clínica - Poblaciones especiales, ancianos) .

## **NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS**

### **Náuseas y vómitos postoperatorios en adultos**

#### ***Formulaciones orales:***

Para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados 1 hora antes de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios ya establecidos, se recomienda la administración de ondansetrón mediante inyección.

#### ***Solución inyectable:***

Para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, la posología recomendada de ondansetrón en inyección es una dosis única de 4 mg en inyección i.v. lenta o i.m., administrada en el momento de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios ya establecidos, se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección i.v. lenta o i.m.

### **Náuseas y vómitos postoperatorios en niños y adolescentes (de entre 1 mes y 17 años de edad)**

#### ***Formulaciones orales:***

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención o el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios; para este fin se recomienda el empleo de una inyección i.v. lenta (no menos de 30 segundos).



### ***Solución inyectable:***

Para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos a los que se ha practicado una intervención quirúrgica con anestesia general, el ondansetrón puede administrarse mediante una inyección i.v. lenta (no menos de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg, con un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la operación.

### **Náuseas y vómitos postoperatorios en ancianos**

Hay poca experiencia en el uso de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en los ancianos; no obstante, el ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben quimioterapia.

### **Poblaciones especiales**

#### **Disfunción renal**

No es necesario modificar la dosis ni la frecuencia diaria, ni la vía de administración.

#### **Disfunción hepática**

La depuración del ondansetrón se reduce de forma significativa y su vida media en el suero aumenta de forma significativa en las personas con disfunción hepática moderada o severa. En esos pacientes, no deberá superarse una dosis diaria total de 8 mg por vía i.v. u oral.

#### **Pacientes metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina**

La vida media de eliminación del ondansetrón no se ve alterada en las personas clasificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras la administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

### **Modo de administración**

El ondansetrón se presenta en preparados de uso oral, parenteral y rectal, con objeto de que la vía de administración y la forma de uso sean flexibles.

#### ***Comprimidos:***

Los comprimidos se deben tragar enteros con líquido.

#### ***Liofilizado oral:***

Se debe colocar el liofilizado oral sobre la lengua, en donde se dispersará en unos segundos, y a continuación tragar.

#### ***Supositorios:***

Los supositorios deben introducirse profundamente en el recto. Se recomienda aplicarlos después de haber defecado.

Los supositorios **no** deben administrarse por vía oral, ya que son exclusivamente para uso rectal.

## 5 Contraindicaciones

Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina (véase el apartado 8 Interacciones). Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 7 Reacciones adversas)

## 6 Advertencias y precauciones

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

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de una forma dependiente de la dosis (véase el apartado 11 Farmacología clínica). Además, desde la comercialización se han notificado casos de *torsade de pointes* en pacientes que recibieron tratamiento con ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. El ondansetrón deberá administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc, incluidos los pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes que están siendo tratados con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT o causen alteraciones electrolíticas.

Se ha notificado isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos casos, en su mayoría durante la administración i.v., los síntomas aparecieron inmediatamente tras la administración, pero se resolvieron con un tratamiento oportuno. Por lo tanto, se debe tener cuidado durante y tras la administración de ondansetrón.

Se deberá corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar el ondansetrón.

Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de ondansetrón junto con otros fármacos serotoninérgicos (véase el apartado 8 Interacciones). En el caso de que esté justificado clínicamente un tratamiento concomitante con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda mantener una observación apropiada del paciente.

Puesto que se sabe que el ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, en los pacientes con signos de oclusión intestinal subaguda deberá realizarse una vigilancia después de administrarlo.

### **Liofilizado oral únicamente:**

La formulación de ondansetrón ZYDIS contiene aspartamo y, por consiguiente, deberán tomarla con precaución los pacientes con fenilcetonuria.

## 7 Reacciones adversas

### **Resumen del perfil toxicológico**

Las reacciones adversas descritas a continuación se presentan por clase de órgano, aparato o sistema y según su frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: 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  $< 1/1000$ ); y muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones de casos aislados. Se

han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes a 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 datos de farmacovigilancia (obtenidos desde la comercialización) de notificaciones espontáneas. Las frecuencias que siguen se han estimado a las dosis recomendadas habituales de ondansetrón. Los perfiles toxicológicos en los niños y adolescentes fueron comparables a los observados en los adultos.

**Tabla 7-1 Reacciones adversas**

<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Raros:	Reacciones de hipersensibilidad inmediata, a veces intensas, incluida la anafilaxia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Se han observado convulsiones, trastornos del movimiento (incluidas reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia), sin que existan datos definitivos que señalen secuelas clínicas persistente
Raros:	Mareo, principalmente durante una administración rápida por vía i.v.
<b>Trastornos oculares</b>	
Raros:	Deterioro visual transitorio (por ejemplo, visión borrosa), principalmente durante la administración por vía i.v.
Muy raros:	Ceguera transitoria, principalmente durante la administración por vía i.v.
La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical	
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes:	Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia
Raros:	Prolongación del intervalo QTc (incluyendo <i>torsade de pointes</i> )
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Sensación de calor o rubefacción
Poco frecuentes:	Hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Poco frecuentes:	Hipo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Estreñimiento
	Sensación de quemazón local tras la introducción de supositorios

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes:	Aumentos asintomáticos en las pruebas de la función hepática #
#Estos episodios se observaron con frecuencia en pacientes tratados con quimioterápicos, que incluían cisplatino.	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy raros:	Erupción cutánea tóxica, incluida la necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>	
Frecuentes:	Reacciones locales en la zona de inyección

### Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de IZOFRAN/Zydis e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica con este producto. Como estas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA.

**Tabla 7-2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

<b>Trastornos cardíacos</b>
Isquemia miocárdica

## 8 Interacciones

No hay ningún indicio de que el ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que con frecuencia se administra de forma conjunta. Existen estudios específicos que señalan que no existe interacción farmacocinética cuando el ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.

El ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Dada la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar el ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de una enzima (por ejemplo, déficit genético de CYP2D6) son compensadas normalmente por otras enzimas, por lo que deberá dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en la depuración global del ondansetrón o en las necesidades posológicas.

Se deberá tener precaución cuando se administre el ondansetrón junto con otros fármacos que prolongan el intervalo QT o que causan alteraciones electrolíticas (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

## **Apomorfina**

Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina.

## **Fenitoína, carbamazepina y rifampicina**

En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), aumentó la depuración del ondansetrón tras la administración por vía oral y disminuyeron las concentraciones de ondansetrón en sangre.

## **Fármacos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)**

Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico (que incluye alteración del estado mental, inestabilidad neurovegetativa autónoma y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

## **Tramadol**

Los datos de estudios pequeños indican que el ondansetrón puede reducir el efecto analgésico del tramadol.

# **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

## **9.1 Embarazo**

### **Resumen de los riesgos**

En estudios de epidemiología humana se observó un aumento de fisuras bucofaciales en lactantes de mujeres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo. Con respecto a las malformaciones cardíacas, los estudios epidemiológicos mostraron resultados contradictorios (véase Datos en seres humanos).

Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas no revelaron signos de daño fetal (véase Datos en animales).

No se recomienda el uso de ondansetrón durante el embarazo.

### **Datos en seres humanos**

Tres estudios epidemiológicos estadounidenses evaluaron el riesgo de malformaciones congénitas específicas, como fisuras bucofaciales y malformaciones cardíacas, en hijos de madres expuestas al ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo.

Un estudio de cohortes sobre 88 467 embarazadas expuestas al ondansetrón mostró un mayor riesgo de fisuras labiales y palatinas (3 casos adicionales por cada 10 000 mujeres tratadas, riesgo relativo [RR] ajustado: 1,24 [IC del 95%: 1,03; 1,48]), sin un aumento aparente del riesgo de malformaciones cardíacas. Un análisis de subgrupos publicado por separado sobre 23 877

embarazadas expuestas al ondansetrón por vía intravenosa no evidenció un mayor riesgo de fisuras labiales y palatinas ni malformaciones cardíacas.

Un estudio de casos y controles con datos extraídos de registros poblacionales de defectos congénitos, que incluían 23 200 casos procedentes de dos grupos, reveló un mayor riesgo de fisura palatina en uno de los grupos y ningún aumento del riesgo en el otro grupo. En este estudio no hubo un mayor riesgo de malformaciones cardíacas.

El segundo estudio de cohortes que incluyó 3733 embarazadas expuestas al ondansetrón evidenció un mayor riesgo de comunicación interventricular (RR ajustado: 1,7; IC del 95%: 1,0; 2,9), pero ningún aumento estadísticamente significativo del riesgo de malformaciones cardíacas.

### **Datos en animales**

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, se administraron a hembras preñadas dosis orales de ondansetrón de hasta 15 y 30 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. A excepción de una ligera disminución de la ganancia ponderal en conejas, no se apreciaron efectos significativos del ondansetrón sobre las progenitoras ni sobre el desarrollo de las crías. En dosis de 15 mg/kg/d en ratas y de 30 mg/kg/d en conejas, la dosis materna fue unas 6 y 24 veces mayor, respectivamente, que la dosis oral humana máxima recomendada de 24 mg/d calculada en función de la superficie corporal. En un estudio sobre toxicidad en el desarrollo pre y posnatal, las ratas preñadas recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/d desde el día 17 de gestación hasta el día 21 después del parto. A excepción de una ligera disminución de la ganancia ponderal materna, no se apreciaron efectos sobre las ratas preñadas ni sobre el desarrollo pre y posnatal de las crías (incluyendo la función reproductora de la generación F<sub>1</sub> apareada). En dosis de 15 mg/kg/d en ratas, la dosis materna fue unas 6 veces mayor que la dosis oral humana máxima recomendada de 24 mg/d, calculada en función de la superficie corporal.

## **9.2 Lactancia**

### **Resumen de los riesgos**

No se sabe si el ondansetrón pasa a la leche materna. No existen datos acerca de los efectos del ondansetrón sobre el lactante o la producción de leche. Sin embargo, se ha demostrado que el ondansetrón pasa a la leche en animales (ratas) en periodo de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia no amamenten a sus niños si están recibiendo tratamiento con ondansetrón.

## **9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **Prueba de embarazo**

Antes de empezar el tratamiento con IZOFRAN es necesario verificar que las mujeres con capacidad de procrear no estén embarazadas.

### **Anticoncepción**

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que IZOFRAN puede ser perjudicial para el feto. Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear usen métodos anticonceptivos eficaces (que den por resultado tasas de embarazo inferiores al 1%)

durante el tratamiento con IZOFRAN y hasta 2 días después de haber retirado el tratamiento con IZOFRAN.

### **Infertilidad**

IZOFRAN no afecta a la fecundidad.

## **10 Sobredosis**

### **Signos y síntomas**

La experiencia existente sobre la sobredosis de ondansetrón es limitada. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya descritos en los pacientes tratados con las dosis recomendadas (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de una forma dependiente de la dosis. En los casos de sobredosis se recomienda un seguimiento electrocardiográfico.

Se han notificado casos compatibles con un síndrome serotoninérgico en niños pequeños tras una sobredosis por vía oral.

### **Tratamiento**

No existe un antídoto específico para el ondansetrón; por consiguiente, en los casos de sospecha de sobredosis, deberá utilizarse el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.

No se recomienda el empleo de ipecacuana para tratar la sobredosis de ondansetrón ya que no es probable que los pacientes respondan, debido a la acción antiemética del propio ondansetrón .

## **11 Farmacología clínica**

### **Grupo farmacoterapéutico, código ATC**

Antagonista de la serotonina (5-HT<sub>3</sub>) A04AA01

### **Modo de acción**

El ondansetrón es un antagonista potente y muy selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>3</sub>. No se conoce su modo de acción preciso en el control de las náuseas y los vómitos.

Los quimioterápicos y la radioterapia pueden causar una liberación de serotonina (5-HT) en el intestino delgado que inicia el reflejo del vómito a través de la activación de las vías aferentes vagales a través de los receptores 5-HT<sub>3</sub>. El ondansetrón bloquea la puesta en marcha de ese reflejo.

La activación de las vías aferentes vagales puede causar también una liberación de 5-HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, lo cual puede fomentar también el vómito a través de un mecanismo central. Así pues, el efecto del ondansetrón en el control de las náuseas y vómitos inducidos por la radioterapia y por la quimioterapia citotóxica se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5-HT<sub>3</sub> situados en neuronas que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

### **Formulaciones orales e inyectables:**

No se conocen los mecanismos de acción del ondansetrón en el caso de las náuseas y los vómitos postoperatorios, pero es posible que comparta vías comunes con las de las náuseas y vómitos inducidos por los citotóxicos.

### **Farmacodinámica**

El ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

### **Prolongación del intervalo QT**

El efecto del ondansetrón sobre el intervalo QTc se ha evaluado en un ensayo clínico aleatorizado, de grupos cruzados, con doble enmascaramiento, comparativo con un placebo y con un tratamiento activo (moxifloxacino), llevado a cabo en 58 adultos sanos de ambos sexos. Las dosis de ondansetrón utilizadas fueron de 8 mg y 32 mg en una infusión i.v. de 15 minutos. A la dosis máxima estudiada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF en comparación con lo observado con el placebo, tras la corrección respecto al valor inicial, fue de 19,6 (21,5) ms. A la dosis inferior estudiada de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF en comparación con lo observado con el placebo, tras la corrección respecto al valor inicial, fue de 5,8 (7,8) ms. En este estudio, no se obtuvo ningún valor del QTcF superior a 480 ms y no hubo ninguna prolongación del QTcF superior a 60 ms.

### **Farmacocinética**

Las propiedades farmacocinéticas del ondansetrón no se modifican con la administración repetida.

### **Absorción**

#### **Formulaciones orales:**

Tras la administración por vía oral, el ondansetrón es absorbido de forma pasiva y completa en el tubo digestivo y sufre un metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1,5 horas tras la administración. Con las dosis superiores a 8 mg, el aumento de la exposición sistémica al ondansetrón al aumentar la dosis es superior al proporcional; esto puede reflejar una cierta reducción del metabolismo de primer paso con las dosis orales más altas.

La biodisponibilidad media en varones sanos, tras administrar un solo comprimido de 8 mg, es de aproximadamente un 55% a 60%. La biodisponibilidad aumenta ligeramente en presencia de alimento, pero no se ve afectada por los antiácidos.

#### **Solución inyectable:**

Cuando se administran como infusión intravenosa durante 15 minutos, 8 mg de ondansetrón generan típicamente una  $C_{máx}$  plasmática de 70-100 ng/ml. Se alcanza una exposición sistémica equivalente tras administrar el ondansetrón por vía i.m. o i.v.

#### **Supositorios:**

Tras administrar un supositorio de ondansetrón, las concentraciones plasmáticas del fármaco empiezan a ser detectables en un plazo de entre 15 y 60 minutos. Las concentraciones aumentan



de forma prácticamente lineal, hasta llegar a unos valores máximos de 20 a 30 ng/ml, habitualmente a las 6 horas de la administración. Luego, las concentraciones plasmáticas disminuyen, aunque de forma más lenta que lo observado tras la administración oral, debido a que persiste la absorción del ondansetrón.

La biodisponibilidad absoluta del ondansetrón administrado mediante supositorio es de aproximadamente un 60%.

### **Distribución**

El ondansetrón no se une en gran proporción a las proteínas (70-76%).

#### **Formulaciones orales e inyectables:**

La distribución y eliminación del ondansetrón en pacientes adultos es similar tras la administración por vía oral, i.m. o i.v., con un volumen de distribución en equilibrio de alrededor de 140 l.

### **Metabolismo**

El ondansetrón es eliminado de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. La mayoría de los metabolitos excretados (>40% de la dosis administrada) son conjugados de glucurónido y sulfato de 8-hidroxiondansetrón, que es farmacológicamente activo pero no puede detectarse (<2 ng/ml) en la circulación sistémica tras la administración oral o intravenosa de ondansetrón. Los metabolitos del ondansetrón se excretan principalmente en la orina. La ausencia de la enzima CYP2D6 en caso de deficiencia genética (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del ondansetrón.

### **Eliminación**

El ondansetrón es eliminado de la circulación sistémica predominantemente por medio del metabolismo hepático. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en forma inalterada por la orina.

#### **Formulaciones orales e inyectables:**

La distribución y eliminación del ondansetrón es similar tras la administración por vía oral, i.m. o i.v., con una vida media de eliminación terminal de alrededor de 3 horas.

#### **Supositorios:**

La vida media de la fase de eliminación viene dada por la velocidad de absorción del ondansetrón, y no por la depuración sistémica, y es de aproximadamente 6 horas.

### **Poblaciones especiales**

#### **Sexo biológico**

##### **Formulaciones orales e inyectables:**

Se han observado diferencias en la distribución y eliminación del ondansetrón según el sexo, de tal manera que las mujeres presentan una mayor rapidez y grado de absorción tras administrar una dosis oral y una reducción de la depuración sistémica y del volumen de distribución (tras introducir un ajuste respecto al peso).

### **Supositorios:**

La biodisponibilidad absoluta no se ve afectada por el sexo del paciente. En comparación con los varones, las mujeres presentan un aumento ligero de la vida media que carece de trascendencia clínica.

### **Población geriátrica (mayores de 65 años)**

Los estudios iniciales de fase I realizados en voluntarios sanos de edad avanzada pusieron de manifiesto una ligera disminución de la depuración en relación con la edad, así como un aumento de la vida media del ondansetrón. Sin embargo, la variabilidad interindividual existente produjo un considerable solapamiento de los parámetros farmacocinéticos entre los individuos jóvenes (edad < 65 años) y los ancianos (edad ≥ 65 años) y no se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre los pacientes con cáncer jóvenes y ancianos participantes en los ensayos clínicos de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia que respaldaran el uso de recomendaciones posológicas diferentes para los ancianos .

Los modelos más recientes de las concentraciones plasmáticas y de la relación entre exposición y respuesta de ondansetrón predicen un efecto superior sobre el intervalo QTcF en los pacientes mayores de 75 años, en comparación con los adultos jóvenes. Se presenta una información posológica específica para los pacientes de más de 65 años y de más de 75 años por lo que respecta a la administración intravenosa (véase el apartado 4 Posología y administración – Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en ancianos).

### **Supositorios:**

Los estudios específicos en ancianos o en pacientes con disfunción renal se han realizado únicamente con la administración i.v. u oral. No obstante, se prevé que la vida media del ondansetrón en los pacientes ancianos será similar a la observada en voluntarios sanos, puesto que la velocidad de eliminación del ondansetrón tras la administración de un supositorio no viene dada por la depuración sistémica.

### **Población pediátrica (de entre 1 mes y 17 años de edad)**

#### **Formulaciones orales e inyectables:**

En pacientes pediátricos de 1 a 4 meses de edad ( $n = 19$ ) a los que se practicó una intervención quirúrgica, la depuración del fármaco, normalizado respecto al peso, fue aproximadamente un 30% más lenta que en los pacientes de entre 5 y 24 meses de edad ( $n = 22$ ), pero fue comparable a la de los pacientes de entre 3 y 12 años. La vida media observada en la población de pacientes de entre 1 y 4 meses fue, en promedio, de 6,7 horas, en comparación con la de 2,9 horas de los pacientes de entre 5 y 24 meses y de entre 3 y 12 años. Las diferencias existentes en los parámetros farmacocinéticos de la población de pacientes de entre 1 y 4 meses pueden explicarse, en parte, por el mayor porcentaje de agua corporal total presente en los recién nacidos y lactantes y por el mayor volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles como el ondansetrón.

En los pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años de edad a los que se practicó una intervención quirúrgica programada con anestesia general, los valores absolutos de la depuración y el volumen de distribución del ondansetrón fueron inferiores a los de los pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de forma lineal con el peso, y al llegar a los 12 años de edad los valores se aproximaban a los observados en los adultos jóvenes. Tras normalizar los valores de la depuración

y del volumen de distribución respecto al peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares en las poblaciones de los diferentes grupos de edad. El uso de una posología basada en el peso compensa los cambios asociados a la edad y es eficaz para normalizar la exposición sistémica en los pacientes pediátricos.

Se llevó a cabo un análisis de farmacocinética poblacional en 428 participantes (pacientes con cáncer, pacientes quirúrgicos y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años, tras la administración de ondansetrón por vía i.v. Según lo indicado por este análisis, la exposición sistémica (AUC) al ondansetrón tras la administración oral o i.v. en los niños y adolescentes fue comparable a la de los adultos, con la excepción de los lactantes de entre 1 y 4 meses de edad. El volumen de distribución mostró una relación con la edad y fue menor en los adultos que en los lactantes y niños. La depuración mostró una relación con el peso pero no así con la edad, excepto por los lactantes de entre 1 y 4 meses. Resulta difícil concluir si hubo una reducción adicional de la depuración en relación con la edad en los lactantes (de 1 a 4 meses) o simplemente se debió a la variabilidad inherente por el escaso número de individuos estudiados en ese grupo de edad. Dado que los pacientes menores de 6 meses recibirán tan solo una dosis única para las náuseas y vómitos postoperatorios, no es probable que una disminución de la depuración sea clínicamente relevante.

### **Disfunción renal**

En los pacientes con disfunción renal moderada (aclaramiento de creatinina 15-60 ml/min), tanto la depuración sistémica como el volumen de distribución están reducidos tras la administración i.v. de ondansetrón, y ello comporta un aumento ligero, aunque sin trascendencia clínica, de la vida media de eliminación (5,4 horas). En un estudio llevado a cabo en pacientes con disfunción renal severa que necesitaban hemodiálisis regular (y que fueron evaluados en el periodo entre diálisis), se puso de manifiesto que la farmacocinética del ondansetrón era prácticamente la misma tras la administración i.v.

#### **Supositorios:**

Los estudios específicos en pacientes con disfunción renal se han realizado únicamente con la administración i.v. u oral. No obstante, se prevé que la vida media del ondansetrón en los pacientes con disfunción renal será similar a la observada en voluntarios sanos, puesto que la velocidad de eliminación del ondansetrón tras la administración de un supositorio no viene dada por la depuración sistémica.

### **Disfunción hepática**

#### **Formulaciones orales e inyectables:**

En los pacientes con una disfunción hepática severa, la depuración sistémica del ondansetrón se ve notablemente reducida, con prolongación de las vidas medias de eliminación (de 15 a 32 horas) y una biodisponibilidad oral que se aproxima al 100% debido a la reducción del metabolismo presistémico.

#### **Supositorios:**

La farmacocinética del ondansetrón administrado en supositorio no se ha evaluado en pacientes con disfunción hepática.

## 12 Estudios clínicos

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

#### Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

Se evaluó la eficacia del ondansetrón en el control de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia anticancerosa en un ensayo clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento, realizado en 415 pacientes de entre 1 y 18 años de edad (S3AB3006). En los días de quimioterapia, los pacientes recibieron o bien ondansetrón en dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> por vía i.v. y ondansetrón en dosis de 4 mg por vía oral al cabo de 8 a 12 horas, o bien ondansetrón en dosis de 0,45 mg/kg por vía i.v. y un placebo por vía oral al cabo de 8 a 12 horas. 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 alcanzado en el peor día de quimioterapia fue del 49% (5 mg/m<sup>2</sup> por vía i.v. y 4 mg de ondansetrón por vía oral) y del 41% (0,45 mg/kg por vía i.v. y un placebo por vía oral). Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia global ni en la naturaleza de los eventos adversos.

Un ensayo clínico aleatorizado, comparativo con placebo y con doble enmascaramiento (S3AB4003) llevado a cabo en 438 pacientes de entre 1 y 17 años de edad mostró un control completo de la emesis en el peor día de quimioterapia en:

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

Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia ni en la naturaleza de los eventos adversos.

Se investigó la eficacia del ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses de edad, en un estudio de un solo grupo de pacientes, no comparativo y sin enmascaramiento (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía i.v., administradas 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y luego a las 4 y 8 horas de la primera dosis. Se alcanzó un control completo de la emesis en un 56% de los pacientes.

En otro estudio de un solo grupo de pacientes, no comparativo y sin enmascaramiento (S3A239), se investigó la eficacia de una dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía i.v., seguida de dos dosis de ondansetrón oral de 4 mg en los niños de edad < 12 años y de 8 mg en los niños de edad ≥ 12 años (número total de niños *n* = 28). Se alcanzó un control completo de la emesis en un 42% de los pacientes.

#### Náuseas y vómitos postoperatorios

Se investigó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios en un estudio aleatorizado, comparativo con placebo y con doble enmascaramiento, llevado a cabo en 670 niños de entre 1 y 24 meses de edad (edad desde la fecundación ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). En los pacientes incluidos se había programado una

intervención quirúrgica electiva bajo anestesia general y tenían un estado físico  $\leq$  ASA III. Se les administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un episodio emético durante el periodo de evaluación de 24 horas (población de análisis por intención de tratar) fue mayor en los pacientes del grupo de placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% frente a 11%,  $p < 0,0001$ ). Se han realizado cuatro estudios comparativos con placebo y con doble enmascaramiento, en 1469 pacientes de ambos sexos (de entre 2 y 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con dosis únicas de ondansetrón por vía i.v. (0,1 mg/kg en los pacientes pediátricos con peso  $\leq 40$  kg, 4 mg en los pacientes pediátricos con peso  $> 40$  kg; número de pacientes = 735) o con un placebo (número de pacientes = 734). El fármaco en estudio se administró en 30 segundos como mínimo, inmediatamente antes o después de inducir la anestesia. El ondansetrón fue significativamente más eficaz que el placebo para prevenir las náuseas y los vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 12-1.

**Tabla 12-1 Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos - Respuesta al tratamiento durante 24 horas**

Estudio	Variable de valoración	Ondansetrón (%)	Placebo (%)	Valor de $p$
S3A380	RC	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	RC	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	RC	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	ausencia de náuseas	64	51	0,004
S3GT11	ausencia de vómitos	60	47	0,004

RC = ausencia de episodios eméticos, tratamiento de rescate o retirada del tratamiento.

### 13 Datos sobre toxicidad preclínica

En un estudio con canales iónicos cardíacos humanos clonados se ha observado que el ondansetrón, a concentraciones clínicamente relevantes, puede afectar a la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio hERG.

En un exhaustivo estudio sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, se observó que el ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dependiente de la dosis (véase el apartado 11 Farmacología clínica – Prolongación del intervalo QT).

#### Carcinogenia y mutagenia

No se observaron efectos carcinógenos en estudios de 2 años en ratas y ratones con dosis orales de ondansetrón de hasta 10 y 30 mg/kg al día, respectivamente (aproximadamente 4 y 6 veces la dosis oral humana máxima recomendada de 24 mg al día, según la superficie corporal).

El ondansetrón no fue mutágeno en los ensayos estándar de mutagenia.

## Toxicidad para la función reproductora

Véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

## 14 Información farmacéutica

### Incompatibilidades

#### Formulaciones orales y supositorios:

No se han descrito.

#### Solución inyectable:

##### Compatibilidad con líquidos i.v.

Los estudios de compatibilidad han mostrado que el ondansetrón inyectable sin conservantes se mantiene estable durante siete días a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) expuesto a luz fluorescente o en un refrigerador, con los siguientes líquidos de infusión i.v.:

- Solución salina al 0,9% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución glucosada al 5% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de manitol al 10% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de Ringer para infusión i.v.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3% en masa/volumen y cloruro de sodio al 0,9% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3% en masa/volumen y glucosa al 5% en masa/volumen para infusión i.v. BP.

##### Compatibilidad con otros fármacos

El ondansetrón puede administrarse mediante infusión i.v. a 1 mg/h, utilizando una bolsa de infusión o una bomba de jeringa. Los siguientes fármacos pueden administrarse mediante el conector en Y del equipo de administración intravenosa de ondansetrón, a fin de proporcionar líquidos con concentraciones de ondansetrón de 16 a 160 µg/ml (por ejemplo, 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml, respectivamente):

Cisplatino	A concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (por ejemplo, 240 mg en 500 ml); tiempo de administración de 1 a 8 horas.
5-fluorouracilo	A concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (por ejemplo, 2,4 g en 3 l o bien 400 mg en 500 ml) administradas a una velocidad de al menos 20 ml/h (500 ml en 24 horas). Concentraciones superiores de 5-fluorouracilo pueden causar la precipitación del ondansetrón. La solución de infusión de 5-fluorouracilo puede contener hasta un 0,045% de cloruro de magnesio en masa/volumen, además de otros excipientes que se haya demostrado que son compatibles.

Carboplatino	A concentraciones comprendidas entre 0,18 mg/ml y 9,9 mg/ml (por ejemplo, de 90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml); tiempo de administración de 10 minutos a 1 hora.
Etopósido	A concentraciones comprendidas entre 0,144 mg/ml y 0,25 mg/ml (por ejemplo, de 72 mg en 500 ml a 250 mg en 1 l); tiempo de administración de 30 minutos a 1 hora.
Ceftazidima	En dosis comprendidas entre 250 mg y 2000 mg, reconstituidas con agua para inyectables BP según lo recomendado por el fabricante (por ejemplo, 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima) y administradas en forma de una inyección i.v. en embolada de una duración aproximada de cinco minutos.
Ciclofosfamida	En dosis comprendidas entre 100 mg y 1 g, reconstituidas con agua para inyectables BP, con 5 ml por 100 mg de ciclofosfamida, según lo recomendado por el fabricante, y administradas en inyección i.v. en embolada de una duración aproximada de 5 minutos.
Doxorubicina	En dosis comprendidas entre 10 y 100 mg, reconstituidas con agua para inyectables BP, con 5 ml por 10 mg de doxorubicina, según lo recomendado por el fabricante, y administradas en forma de una inyección i.v. en embolada de una duración aproximada de 5 minutos.
Dexametasona	Pueden administrarse 20 mg de fosfato sódico de dexametasona en forma de inyección i.v. lenta a lo largo de 2 a 5 minutos a través del conector en Y de un equipo de infusión, a fin de proporcionar de 8 a 16 mg de ondansetrón diluido en 50 a 100 ml de un líquido de infusión compatible durante unos 15 minutos. Se ha demostrado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y el ondansetrón, lo cual respalda la administración de estos fármacos utilizando el mismo equipo de infusión, con lo que se obtienen concentraciones administradas de 32 µg a 2,5 mg/ml de fosfato sódico de dexametasona y de 8 µg a 1 mg/ml de ondansetrón en la guía de infusión.

### Compatibilidad con líquidos i.v.

Los estudios de compatibilidad han mostrado que el ondansetrón inyectable con conservantes se mantiene estable durante 48 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25 °C) con los siguientes líquidos de infusión i.v.:

- Solución salina al 0,9% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución salina al 3% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución glucosada al 5% en masa/volumen para infusión i.v. BP.

- Solución salina al 0,9% en masa/volumen y glucosada al 5% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución salina al 0,45% en masa/volumen y glucosa al 5% en masa/volumen para infusión i.v. BP.

Aunque no se han realizado estudios de compatibilidad, en consonancia con lo observado con la formulación en ampollas sin conservantes, se considera que la estabilidad se mantendría también con los siguientes líquidos de infusión i.v.:

- Solución de manitol al 10% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de Ringer para infusión i.v.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3% en masa/volumen y cloruro de sodio al 0,9% en masa/volumen para infusión i.v. BP.
- Solución de cloruro de potasio al 0,3% en masa/volumen y glucosa al 5% en masa/volumen para infusión i.v. BP.

### Compatibilidad con otros fármacos

El ondansetrón diluido en un líquido de infusión compatible puede administrarse mediante infusión a una velocidad de 1 mg por hora utilizando una bolsa de infusión o una bomba de jeringa. Los siguientes fármacos pueden administrarse a través del conector en Y del equipo de infusión:

Cisplatino	A concentraciones de hasta 0,5 mg/ml (por ejemplo, 250 mg en 500 ml) administradas a lo largo de 1 a 8 horas, a través del conector en Y del equipo de infusión, con el fin de proporcionar concentraciones de ondansetrón de 3 a 150 µg/ml (por ejemplo, 1,5 mg/500 ml y 7,5 mg/50 ml respectivamente).
Fosfato sódico de dexametasona	20 mg administrados en forma de inyección i.v. lenta a lo largo de 2 a 5 minutos a través del conector en Y de un equipo de infusión, con el fin de proporcionar ondansetrón a una concentración de 8 mg/50 ml.

### Precauciones especiales de conservación

#### Conservación

#### Comprimido, liofilizado oral, solución inyectable y supositorios:

Conservar por debajo de 30 °C.

#### Solución inyectable:

Proteger de la luz.



## Naturaleza y contenido del envase

### Formulaciones orales y supositorios:

Según lo registrado en cada país.

### Solución inyectable:

El ondansetrón inyectable se presenta en ampollas de vidrio o de plástico.

Ampollas de vidrio o de plástico con 4 mg de ondansetrón en 2 ml.

Ampollas de vidrio o de plástico con 8 mg de ondansetrón en 4 ml.

## Instrucciones de uso y manipulación

### Comprimidos:

Ninguna.

### Liofilizado oral:

#### Antes de tomar ZYDIS:

- No extraiga ZYDIS del blíster hasta que usted esté preparado para tomarlo.
- Asegúrese de que la lámina del embalaje no esté perforada.

#### Cómo extraer ZYDIS del blíster:

- No intente presionar ZYDIS para que atraviese la lámina como se hace con un comprimido normal. ZYDIS es frágil y puede romperse.
- Separe una unidad de ZYDIS dentro de su blíster.
- Separe la lámina del blíster, tal como muestra la flecha.
- Presione suavemente para extraer la unidad de ZYDIS.

#### Cómo tomar ZYDIS

- Coloque ZYDIS sobre la lengua; se disolverá rápidamente.
- Trague de la forma habitual.

### Solución inyectable:

El ondansetrón inyectable no deberá administrarse en la misma jeringa o infusión de ningún otro medicamento (véase el apartado 14 Información farmacéutica - Incompatibilidades).

El ondansetrón inyectable tan solo deberá mezclarse con las soluciones de infusión que se recomiendan (véase el apartado 14 Información farmacéutica - Incompatibilidades).

#### Solución inyectable (sin conservantes):

La formulación en solución inyectable **no contiene conservantes**, y deberá usarse una sola vez e inyectarse o diluirse inmediatamente después de abierta. Toda cantidad sobrante de la solución deberá desecharse.

Las ampollas con ondansetrón inyectable no deberán esterilizarse en autoclave.

Se han realizado estudios de compatibilidad en bolsas de infusión de PVC y equipos de administración de PVC. Se mantiene la estabilidad con el empleo de bolsas de infusión de polietileno o frascos de vidrio de tipo 1.

Se ha demostrado que las diluciones del ondansetrón inyectable sin conservantes en solución salina al 0,9% en masa/volumen o en solución glucosada al 5% en masa/volumen son estables en jeringas de polipropileno. En consecuencia, se considera que el ondansetrón inyectable sin conservantes diluido con los líquidos de infusión compatibles que se recomiendan a continuación se mantendría también estable en jeringas de polipropileno.

Ateniéndose a las buenas prácticas farmacéuticas, las soluciones i.v. deberán prepararse en el momento de la infusión y en las condiciones asépticas apropiadas.

### **Supositorios:**

- No ingiera este medicamento.
- Defeque antes en caso necesario.
- Lávese las manos.
- Retire el supositorio del embalaje.
- La introducción del supositorio puede resultar más fácil estando en cuclillas o inclinado hacia delante.
- Introduzca el supositorio por el ano (vía rectal).
- Lávese las manos.
- Intente no defecar durante 1 hora tras la introducción del supositorio.

**NA (27-Jun-2022)**