

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ONDANSETRON MERCK 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
ONDANSETRON MERCK 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### ONDANSETRON MERCK 4 mg comprimidos

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de ondansetrón (como ondansetrón hidrocloreuro dihidrato).

Excipientes: cada comprimido contiene 84,5 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1.

#### ONDANSETRON MERCK 8 mg comprimidos

Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ondansetrón (como ondansetrón hidrocloreuro dihidrato).

Excipientes: cada comprimido contiene 169,0 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

#### ONDANSETRON MERCK 4 mg comprimidos

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido amarillo pálido, redondo, biconvexo, recubierto con película, marcado en relieve con la identificación "41" en un lado.

#### ONDANSETRON MERCK 8 mg comprimidos

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido amarillo pálido, redondo, biconvexo, recubierto con película, marcado en relieve con la identificación "42" en un lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### 4.2.1 Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

##### Adultos

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con las dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La vía de administración y dosis de Ondansetrón deben ser flexibles en el rango de 8 a 32 mg/día y deberán seleccionarse como sigue:

*Quimioterapia y radioterapia emetógenas:*

Ondansetrón puede administrarse por vía oral o intravenosa.

Para la mayoría de pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógenas, Ondansetrón 8 mg debe administrarse en forma de inyección intravenosa lenta o como una perfusión intravenosa rápida durante 15 minutos inmediatamente antes del tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

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

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón debe continuar durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

La dosis recomendada para la administración oral es 8 mg dos veces al día.

*Quimioterapia altamente emetógena:*

Para pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas), ondansetrón puede administrarse vía oral o intravenosa.

(Para recomendaciones específicas referentes a la forma de administración de la forma parenteral de ondansetrón, ver el correspondiente Resumen de las Características del Producto).

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón asociado con dexametasona debe continuar durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

La dosis recomendada para la administración oral es 8 mg dos veces al día.

**Uso en niños (a partir de 2 años) y adolescentes (<18 años)**

La experiencia con pacientes pediátricos es limitada. Ondansetrón puede administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 5 mg/m<sup>2</sup>, seguida de 4 mg por vía oral 12 horas más tarde. Después de un ciclo de tratamiento, deberá continuarse el tratamiento durante 5 días con 4 mg por vía oral dos veces al día. Los niños con una superficie corporal total entre 0,6 y 1,2 m<sup>2</sup> deben recibir una pauta de tratamiento de 4 mg 3 veces al día, mientras que los niños con una superficie corporal total superior a 1,2 m<sup>2</sup> deben recibir 8 mg 3 veces al día.

No hay experiencia con niños menores de 2 años.

**Uso en pacientes ancianos**

Ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años sin que sea necesario alterar la dosis, frecuencia de dosificación o vía de administración.

**4.2.2 Náuseas y vómitos post-operatorios**

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios:

*Adultos:* Para prevenir las náuseas y vómitos post-operatorios, ondansetrón puede administrarse vía oral o mediante inyección intravenosa.

Para la administración oral: una dosis única de 16 mg una hora antes de la anestesia. Como alternativa, pueden administrarse 8 mg una hora antes de la anestesia seguido de dos dosis adicionales de 8 mg a intervalos de 8 horas.

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

Se recomienda administración intravenosa.

#### Uso en niños (a partir de 2 años) y adolescentes (<18años)

La experiencia con pacientes pediátricos es limitada. Para la prevención o tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios establecidos en pacientes pediátricos que han sido operados con anestesia general, ondansetrón puede ser administrado mediante una forma parenteral de ondansetrón (para recomendaciones específicas referentes a la forma de administración de la forma parenteral de ondansetrón, ver el correspondiente Resumen de las Características del Producto).

La experiencia en niños menores de 2 años es limitada.

#### Uso en pacientes ancianos

La experiencia en el uso de ondansetrón en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en ancianos es limitada; no obstante, ondansetrón ha sido bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben tratamiento quimioterápico.

### **4.2.3 Poblaciones especiales**

*Pacientes con insuficiencia renal:* No se requiere variar la dosis diaria, frecuencia de dosis o vía de administración.

*Pacientes con insuficiencia hepática:* El aclaramiento de Ondansetrón 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 8mg.

*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 modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a ondansetrón o a otro antagonista selectivo del receptor 5-HT<sub>3</sub> (por ejemplo granisetron, dolasetron), o a cualquiera de los excipientes.

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

Al conocer que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser vigilados después de la administración.

Ondansetrón no está indicado para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos post-operatorios en niños tras cirugía intra-abdominal.

El medicamento no debe usarse en niños menores de 2 años, ya que para estos pacientes la experiencia es limitada.

Debido a que hay poca experiencia hasta la fecha sobre el uso de ondansetrón en pacientes cardíacos, se debe actuar con precaución si ondansetrón se co-administra junto con anestésicos en pacientes con arritmia o trastornos del ritmo cardiaco o en pacientes que estén siendo tratados con agentes antiarrítmicos o beta-bloqueantes. Debe evaluarse el beneficio/riesgo de prescribir ondansetrón a pacientes con una alteración previa del intervalo QT (ver 4.8).

En pacientes sometidos a cirugía adenotonsilar, la prevención de las náuseas y vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Consecuentemente, estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente tras el tratamiento con ondansetrón.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, con deficiencia de lactasa de Lapp o con mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

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

No hay evidencia alguna de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que comúnmente se administra. Estudios específicos señalan que no existen interacciones farmacocinéticas cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol, alfentanil, propofol y tiopental.

Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a las múltiples enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición o actividad reducida de un enzima (por ejemplo, la deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y debería dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

*Fenitoina, Carbamazepina y Rifampicina:*

En aquellos pacientes tratados con potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoina, carbamazepina y rifampicina) el aclaramiento oral de ondansetrón fue incrementado y las concentraciones plasmáticas de ondansetrón fueron reducidas.

*Tramadol:*

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

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

*Uso durante el embarazo:*

Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas expuestas indican que ondansetrón no tiene efectos adversos para la mujer embarazada o para la salud del feto/recién nacido. Hasta la fecha, no existen otros datos epidemiológicos disponibles. Los estudios realizados con animales no señalan efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo del embrión o el feto, el parto o el desarrollo postnatal. No obstante, como los estudios realizados con animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la administración de ondansetrón durante el embarazo.

*Uso durante la lactancia:*

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

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

Ondansetrón no influye sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Trastornos del sistema inmunológico

Raras ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ): Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia. La anafilaxia puede ser fatal.

Las reacciones de hipersensibilidad han sido también observadas en pacientes que eran sensibles a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>3</sub>.

##### Trastornos del sistema nervioso

Raras ( $>1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ): Ha habido informes que sugieren trastornos del movimiento involuntario como reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculógiras/reacciones distónicas) sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes y raramente se han observado convulsiones, aunque no puede atribuirse ningún mecanismo conocido de ondansetrón que cause estos efectos.

##### Trastornos cardiacos

Poco frecuentes ( $>1/1.000$ ,  $<1/100$ ): dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, arritmias cardiacas, hipotensión y bradicardia

Muy raras ( $<1/10.000$  incluyendo notificaciones aisladas): se han notificado cambios pasajeros en el ECG, incluyendo alargamiento del intervalo QT.

##### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ): se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso y puede causar estreñimiento en algunos pacientes. Los pacientes con signos de obstrucción subaguda deben ser monitorizados.

##### Trastornos hepatobiliares

Se han observado aumentos asintomáticos ocasionales en las pruebas de función hepática

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Ocasionalmente, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad alrededor del lugar de la inyección (tales como rash, urticaria, picor), que a veces se extienden a lo largo de la vena donde se ha administrado el producto.

##### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ): Dolor de cabeza, sensación de sofoco o calor, hipo.

Raras (>1/10.000, <1/1.000): Trastornos oculares transitorios (como visión borrosa) y mareo durante la administración intravenosa rápida de ondansetrón.

#### **4.9. Sobredosis**

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosis con ondansetrón; sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. Las manifestaciones que se han comunicado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento severo, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio. En todos los casos, los acontecimientos se resolvieron completamente. No hay un antídoto específico para ondansetrón; por consiguiente, en caso de sospecha de sobredosis, se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.

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

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Código ATC: A04A A01

Ondansetrón, es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5HT<sub>3</sub>. No se conoce el modo exacto de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden causar liberación de 5HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse las vías aferentes vagales por medio de receptores 5HT<sub>3</sub>. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales puede causar también una liberación de 5HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover la emesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el control de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5HT<sub>3</sub> sobre las neuronas situadas tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Periférico. No se conocen los mecanismos de acción de ondansetrón en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por agentes citotóxicos.

En un estudio fármaco-psicológico con voluntarios, ondansetrón no ha mostrado efecto sedante.

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática.

El papel de ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos no ha sido establecido por el momento.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso (la biodisponibilidad es de aproximadamente del 60%). Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 30ng/ml aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de una dosis de 8 mg. Para dosis mayores de 8 mg, el aumento que se produce en la exposición sistémica del ondansetrón con relación a la dosis supera la proporcionalidad; esto puede reflejar una cierta reducción en el metabolismo de primer paso al administrarse dosis orales más altas. La biodisponibilidad tras la administración por vía oral se ve ligeramente aumentada por la presencia de alimentos pero no se ve afectada por los antiácidos. Estudios en ancianos sanos voluntarios han mostrado unos ligeros y clínicamente no significativos aumentos de la biodisponibilidad (65%) y

semivida (5 horas) de ondansetrón relacionados con la edad. Se ha observado que la disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la velocidad y magnitud de la absorción por vía oral y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

La disposición de ondansetrón tras la administración oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar, con una semivida de alrededor de 3 horas y un volumen de distribución en el estado estacionario de alrededor de 140 L. Se alcanza una exposición sistémica equivalente tras la administración IM e IV de ondansetrón.

Una perfusión intravenosa de 4 mg de ondansetrón administrada durante 5 minutos, da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 65ng/ml. Tras la administración intramuscular de ondansetrón, se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 25ng/ml a los 10 minutos de la inyección.

Ondansetrón no tiene una elevada unión a las proteínas plasmáticas (70-76%). Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples vías enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta inalterada en orina. La ausencia del enzima CYP2D6 (el polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto en la farmacocinética del ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón permanecen invariables en la administración de dosis repetidas.

En un estudio realizado con 21 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre los 3 y 12 años y sometidos a una intervención quirúrgica electiva con anestesia general, se redujeron los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución tras una dosis intravenosa única de 2mg (3-7 años) ó 4mg (8-12 años de edad). La magnitud de la variación estuvo relacionada con la edad, disminuyendo el aclaramiento desde alrededor de 300mL/min a la edad de 12 años hasta 100mL/min a los 3 años. El volumen de distribución descendió desde unos 75L a los 12 años a 17L a los 3 años. El empleo de una dosis en función del peso (0,1mg/kg hasta un máximo de 4mg) compensa estos cambios y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

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

Los estudios específicos con ancianos o con pacientes con insuficiencia renal se han limitado a la administración oral o intravenosa. Estudios con ancianos sanos voluntarios han mostrado unos ligeros aumentos relacionados con la edad de la biodisponibilidad oral (65%) y de la semivida (5 horas).

En pacientes con insuficiencia hepática grave, tras la administración oral, intravenosa o intramuscular, el aclaramiento sistémico de ondansetrón se ve notablemente reducido, con aumento de las semividas de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo presistémico.

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

Los datos pre-clínicos no revelaron un especial riesgo para los humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad potencial.

Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de las ratas; la relación leche/plasma fue de 5,2.

Ondansetrón en concentraciones submicromolares bloqueó canales de potasio HERG clonados del corazón humano. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (E460)

Almidón pregelatinizado de maíz

Estearato de magnesio (E572)

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Propilenglicol (E1520)

Mono-oleato de sorbitán (E494)

Ácido sórbico (E200)

Vainillina

Amarillo de quinoleína (E104)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

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

36 meses

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

No conservar a temperatura superior a 30°C

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

Blísters de PVC/lámina de aluminio conteniendo 3, 6, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 200, 300 y 500 comprimidos.

(Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase)

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

No existen requerimientos especiales.

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

Merck Genéricos, S.L.

Polígono Merck, 08100, Mollet del Vallés (Barcelona)

España

## **8. NÚMEROS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**Noviembre 2006**

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