

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zofran 4 mg solución inyectable

Zofran 8 mg solución inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ml de solución contiene ondansetrón hidrocloreto dihidratado equivalente a 2 mg de ondansetrón.

*Zofran 4 mg solución inyectable*

Cada ampolla de 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón (como hidrocloreto dihidratado).

*Zofran 8 mg solución inyectable*

Cada ampolla de 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón (como hidrocloreto dihidratado).

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución inyectable contiene 3,52 mg de sodio, como citrato de sodio dihidrato y cloruro sódico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución estéril, transparente e incolora.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### *Adultos*

Zofran (ondansetrón) está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas y para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

##### *Población pediátrica*

Zofran (ondansetrón) está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños a partir de 6 meses.

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. Se recomienda utilizar Zofran (ondansetrón) inyectable en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, en niños a partir de 1 mes de edad.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

Zofran solución inyectable se administra mediante inyección intravenosa o intramuscular, o mediante perfusión intravenosa después de su dilución.

### **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV)**

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con las dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La elección de la pauta posológica debe ser determinada por la gravedad de la emesis.

### Adultos

#### *Quimioterapia y radioterapia emetógenas*

Se recomienda administrar la siguiente pauta posológica en las primeras 24 horas de quimioterapia o radioterapia:

- una dosis única de 8 mg en forma de inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o por vía intramuscular, inmediatamente antes de la quimioterapia o radioterapia, seguida por dosis de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

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

#### *Quimioterapia altamente emetógena*

Se recomienda administrar a los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas) una de las siguientes pautas posológicas en las primeras 24 horas de quimioterapia:

-Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o por vía intramuscular, inmediatamente antes de la quimioterapia.

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

-Una dosis máxima inicial de 16 mg por vía intravenosa, diluida en 50–100 ml de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrada mediante perfusión en no menos de 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia. La dosis inicial de Zofran puede ir seguida de dos dosis adicionales de 8 mg, espaciadas 4 horas entre sí, administrada mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o por vía intramuscular.

-No se debe administrar una dosis mayor de 16 mg debido al incremento del riesgo dosis-dependiente de prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

La selección de la pauta posológica debe determinarse en función de la intensidad del tratamiento emetógeno.

Puede potenciarse la eficacia de Zofran en quimioterapia altamente emetógena, añadiendo una dosis intravenosa única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona antes de la quimioterapia.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, deberá continuarse con Zofran por vía oral (8 mg dos veces al día) durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

### Población pediátrica

#### *Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños $\geq 6$ meses y adolescentes*

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en base a la superficie corporal o al peso (ver a continuación). Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

Zofran solución inyectable debe diluirse en 5% de dextrosa ó 0,9% de cloruro de sodio u otro fluido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrarse en perfusión intravenosa durante no menos de 15 minutos.

No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

#### *Cálculo de dosis por superficie corporal*

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m<sup>2</sup>. La dosis intravenosa única no debe exceder de 8 mg. La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días (Tabla 1). La dosis total durante 24 horas no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

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

Superficie corporal	Día 1 <sup>a,b</sup>	Días 2-6 <sup>b</sup>
<0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> vía intravenosa más 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas <sup>(c)</sup>
$\geq 0,6$ m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> vía intravenosa más 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral, cada 12 horas <sup>(c)</sup>

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

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

#### *Cálculo de dosis por peso corporal*

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

Zofran debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa única no debe exceder de 8 mg. Deben administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas. La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días (Tabla 2).

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

Tabla 2: Dosis por peso, para CINV en niños  $\geq 6$  meses y adolescentes

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

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

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

#### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de 65 a 74 años, se puede seguir las mismas pautas posológicas que para los adultos. Todas las dosis intravenosas deben diluirse en 50 - 100 ml de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrar mediante perfusión durante más de 15 minutos.

En pacientes de 75 años o mayores, la dosis inicial intravenosa de ondansetrón no debe exceder de 8 mg. Todas las dosis intravenosas deben diluirse en 50 - 100 ml de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrar durante más de 15 minutos por perfusión. Tras la dosis inicial de 8 mg, se pueden administrar 2 dosis adicionales de 8 mg, mediante una perfusión de más de 15 minutos dejando un tiempo de más de 4 horas entre la administración de una dosis y otra (ver sección 5.2).

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

#### **Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)**

## Adultos

*Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios:* puede administrarse una dosis única de 4 mg por vía intramuscular o mediante inyección intravenosa lenta al inducir la anestesia o bien una dosis única de 16 mg por vía oral una hora antes de la anestesia.

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

## Población pediátrica – Náuseas y vómitos postoperatorios en niños $\geq$ 1 mes y adolescentes

*Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en cirugía general:* En pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, puede administrarse una dosis única de Zofran mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

*Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos en cirugía general:* En pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, se puede administrar una dosis única de Zofran mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos). La dosis a administrar será de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

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

## Personas de edad avanzada

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

## **Poblaciones especiales (para ambas indicaciones)**

### Pacientes con insuficiencia renal

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

### Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con disfunción moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

### Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

La semivida de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en personas calificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ondansetrón o a cualquier otro antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub> (por ej.: granisetron, dolasetron) o a alguno de los excipientes.

En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con apomorfina hidrocloreto, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado (ver sección 4.5).

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Los acontecimientos respiratorios deben tratarse sintómicamente y los médicos deben poner especial atención en los mismos, como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver sección 5.1). Por otro lado, se han notificado casos postcomercialización de Torsade de Pointes en pacientes que recibieron ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón debe ser administrado con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con alteraciones electrolíticas, fallo cardíaco congestivo, bradiarritmias o pacientes que estén tomando otros fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT o alteraciones electrolíticas.

Se debe corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Se ha notificado isquemia miocárdica en pacientes tratados con ondansetrón. En algunos casos, especialmente en el caso de la administración intravenosa, los síntomas aparecieron inmediatamente tras la administración de ondansetrón. Se debe alertar a los pacientes de los signos y síntomas de la isquemia miocárdica.

Se han descrito casos post-comercialización de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Si el tratamiento concomitante de ondansetrón con medicamentos serotoninérgicos está justificado clínicamente, se recomienda monitorizar a los pacientes.

Como se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se vigilará a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

En pacientes que se han sometido a una adenoamigdalectomía, la prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón podría enmascarar una hemorragia oculta. Por ello, dichos pacientes deben ser monitorizados con cuidado tras recibir ondansetrón.

#### Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben Zofran junto con quimioterapia hepatotóxica, deben ser vigilados para controlar cualquier alteración de la función hepática.

Náuseas o vómitos inducidos por quimioterapia: cuando la dosis se calcula en base a mg/kg y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se administra una única dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> seguida por una dosis oral. La eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos

no ha sido investigada en ensayos clínicos. Un estudio comparativo cruzado indica similar eficacia para ambos regímenes (ver sección 5.1).

Información importante sobre alguno de los excipientes de Zofran solución inyectable:

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ampolla, esto es esencialmente "exento de sodio". Sin embargo, si se utiliza una solución salina (una solución de cloruro sódico al 0.9% p/v) para diluir Zofran antes de la administración, entonces la cantidad de sodio recibida sería mayor.

#### **4.5. Interacción 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 coadministra. Estudios específicos señalan que no existe interacción farmacocinética cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la gran cantidad de 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 debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

Se debe tener precaución cuando se coadministra ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o fármacos que causan alteraciones electrolíticas (ver sección 4.4).

El uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con fármacos cardiotóxicos (por ejemplo, antraciclinas como doxorubicina, daunorrubicina o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina o ketoconazol), antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona) y agentes betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Se han notificado casos post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo los ISRS y IRSN). (Ver sección 4.4)

##### *Apomorfina*

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

##### *Fenitoína, carbamazepina y rifampicina*

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

##### *Tramadol*

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

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Debe realizarse una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Zofran.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que Zofran puede causar daño en el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres en edad fértil sexualmente activas usen un método anticonceptivo eficaz (método que dé como resultado tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Zofran y dos días después de interrumpir el tratamiento con Zofran.

Con base en la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo.

En un estudio de cohorte con 1,8 millones de embarazos, el uso de ondansetrón durante el primer trimestre se asoció a un mayor riesgo de hendiduras bucales (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas; riesgo relativo ajustado, 1,24 [IC del 95 %, 1,03-1,48]).

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas muestran resultados contradictorios.

Los estudios de reproducción en ratas y conejos no mostraron evidencia de daño al feto cuando se administró ondansetrón durante la organogénesis a dosis de aproximadamente 6 y 24 veces respectivamente la dosis oral humana máxima recomendada de 24 mg/día, calculado sobre la superficie corporal.

Los datos de seguridad de ondansetrón durante el embarazo son limitados y los hallazgos de los estudios fármaco epidemiológicos disponibles son inconsistentes.

Los informes postcomercialización describen casos de malformaciones congénitas con el uso de Zofran durante el embarazo; sin embargo, los informes son insuficientes para establecer una relación causal.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo

### Lactancia

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

### Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

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

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

## 4.8. Reacciones adversas

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

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 post-comercialización.

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

### **Trastornos del sistema inmunológico**

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

### **Trastornos del sistema nervioso**

*Muy frecuentes:* cefalea.  
*Poco frecuentes:* convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia)<sup>(1)</sup>  
*Raras:* vértigo, de manera predominante durante la administración intravenosa rápida

### **Trastornos oculares**

*Raras:* alteraciones visuales transitorias (por ej. visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.  
*Muy raras:* ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa<sup>(2)</sup>.

### **Trastornos cardíacos**

*Poco frecuentes:* arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.  
*Raras:* prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

### **Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* sensación de enrojecimiento o calor.  
*Poco frecuentes:* hipotensión.

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

*Poco frecuentes:* hipo.

### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* estreñimiento.

### **Trastornos hepatobiliares**

*Poco frecuentes:* aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática<sup>(3)</sup>.

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

*Muy raras:* erupción cutánea tóxica, incluyendo necrolisis epidérmica tóxica

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

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

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

- (2) La mayoría de los casos de los casos de ceguera notificados se resolvieron en 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.
- (3) Estas reacciones se observaron frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

### **Reacciones adversas procedentes de informes espontáneos y de la bibliografía (frecuencia no conocida)**

Las siguientes reacciones adversas proceden de la experiencia pos-comercialización de Zofran de informes espontáneos y de casos publicados en la bibliografía. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de manera fiable, por lo que se clasifican como de frecuencia no conocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA.

<b>Trastornos cardiacos</b>
Isquemia miocárdica

#### Población pediátrica

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

Existe una experiencia limitada acerca de la sobredosificación de ondansetrón.

#### *Síntomas y signos*

En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya notificados en pacientes que recibieron la dosis recomendada (ver sección 4.8). Las manifestaciones de sobredosificación que se han notificado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis dependiente. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento del electrocardiograma.

#### Población pediátrica

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

#### *Tratamiento*

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos - Antagonistas de receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>). Código ATC: A04AA01.

#### Mecanismo de acción

Zofran (ondansetrón), es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5-HT<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 5-HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5-HT<sub>3</sub> de las vías aferentes vagales. Ondansetrón bloquea el inicio de este 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, pudiendo esto también promover 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 5-HT<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.

#### Efectos farmacodinámicos

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática.

#### *Prolongación del intervalo QT*

El efecto de ondansetrón en el intervalo QTc se ha evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino) en 58 adultos sanos, hombres y mujeres. Las dosis de ondansetrón incluyeron 8 mg y 32 mg administrados mediante infusión intravenosa durante 15 minutos. Para la dosis más alta estudiada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90 %) en QTcF respecto a placebo después de la corrección basal fue de 19,6 (21,5) mseg. Para la dosis más baja estudiada de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90 %) en QTcF respecto a placebo después de la corrección basal fue de 5,8(7,8) mseg. En este estudio no hubo medidas de QTcF mayores de 480 mseg y las prolongaciones de QTcF no fueron superiores a 60 mseg. No se observaron cambios significativos en las medidas electrocardiográficas en PR o en los intervalos QRS.

## Población pediátrica

### *Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia*

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, en 415 pacientes entre 1 y 18 años (S3AB3006) se evaluó la eficacia de ondansetrón en el control de emesis y náuseas inducidos por quimioterapia. En los días de la quimioterapia los pacientes recibieron 5 mg/m<sup>2</sup> de ondansetrón por vía intravenosa más 4 mg de ondansetrón por vía oral tras 8-12 horas u 0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa más placebo administrado por vía oral 8-12 horas después. Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia fue del 49% (5 mg/m<sup>2</sup> intravenoso + ondansetrón 4 mg oral) y 41% (0,45 mg/kg intravenoso + placebo oral). Tras la administración de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 3 días.

Un ensayo clínico doble-cego, aleatorizado y controlado por placebo (S3AB4003), en 438 pacientes de entre 1 y 17 años, demostró control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia en:

- 73% de los pacientes que recibieron ondansetrón intravenoso a una dosis de 5 mg/m<sup>2</sup>, junto con 2-4 mg de dexametasona oral.
- 71% de los pacientes que recibieron ondansetrón en jarabe a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona oral en los días de quimioterapia.

Tras la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencias en la incidencia o naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

Se evaluó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades entre 6 y 48 meses en un ensayo abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg/kg de ondansetrón, administrado 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y a las 4 horas y 8 horas después de la primera dosis. Se alcanzó el control total de la emesis en el 56% de los pacientes.

En otro ensayo clínico abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A239) se evaluó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguida de dos dosis orales de 4 mg de ondansetrón para niños menores de 12 años y 8 mg para niños  $\geq$  12 años (número total de niños n=28). El control total de la emesis se alcanzó en el 42% de los pacientes.

### *Náuseas y vómitos postoperatorios*

Se evaluó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en 670 niños de edades entre 1 y 24 meses (edad post-fecundación  $\geq$ 44 semanas, peso  $\geq$ 3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado  $\leq$  III según la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists). Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de pacientes que experimentó al menos un episodio de vómitos durante el periodo de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor en el grupo de pacientes con placebo que para los pacientes que recibieron ondansetrón (28% vs. 11%; p<0,0001).

Se han realizado cuatro estudios doble-ciego, controlados por placebo en 1.469 pacientes, (niños y niñas de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa (0,1 mg/kg en pacientes pediátricos de 40 kg de peso o menos; 4 mg en pacientes pediátricos de más de 40 kg de peso; número de pacientes=735) o a placebo (número de pacientes=734). El fármaco de estudio se administró durante al menos 30 segundos, inmediatamente antes o tras la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz en la prevención de náuseas y vómitos que el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos – Respuesta al tratamiento a las 24 horas

Estudio	Variable	Ondansetrón (%)	Placebo (%)	Valor de p
S3A380	RC	68	39	≤0,001
S3GT09	RC	61	35	≤0,001
S3A381	RC	53	17	≤0,001
S3GT11	no náusea	64	51	0,004
S3GT11	no emesis	60	47	0,004

RC = Respuesta completa (no episodios eméticos, rescate o retirada)

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la dosis. Con respecto a dosis superiores a 8 mg, el incremento 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 media en hombres sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55% al 60%.

La biodisponibilidad se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos, pero no así por los antiácidos.

### Distribución

La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vías oral, intramuscular e intravenosa es similar, con una semivida de eliminación de unas 3 horas y un volumen de distribución en equilibrio de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetrón por las vías intramuscular e intravenosa es equivalente. Ondansetrón no se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (70-76 %).

### Eliminación

Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La ausencia de la enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre

la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida.

#### *Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)*

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a una intervención quirúrgica, el aclaramiento normalizado a su peso fue aproximadamente un 30% más lento que en pacientes entre 5 y 24 meses (n = 22) pero comparable a los pacientes de 3 a 12 años. La semivida que se comunicó en la población de pacientes de 1 a 4 meses fue de una media de 6,7 horas, comparada con 2,9 horas en pacientes de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes de 1 a 4 meses pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución para fármacos solubles en agua, como ondansetrón.

En 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 de ondansetrón, en comparación con los valores de pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron siguiendo una moda lineal con el peso y hasta los 12 años de edad, los valores se fueron aproximando a los de adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y volumen de distribución se normalizaron por peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre los diferentes grupos de edad. El empleo de una dosis en función del peso compensa estos cambios relacionados con la edad y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis farmacocinético de la población tras la administración intravenosa de ondansetrón en 428 personas (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años. Basándose en este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón tras la administración oral o intravenosa en niños y adolescentes fue comparable a la de adultos, con la excepción de lactantes de 1 a 4 meses. El volumen de distribución se relacionó con la edad y fue menor en adultos que en lactantes y niños. El aclaramiento se relacionó con el peso, pero no con la edad, a excepción de lactantes de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en lactantes de 1 a 4 meses o simplemente es inherente a la variabilidad debida al bajo número de personas estudiadas en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirán una dosis única en náuseas y vómitos postoperatorios, no se espera que un aclaramiento disminuido sea clínicamente relevante.

#### *Pacientes de edad avanzada*

En estudios Fase I llevados a cabo con voluntarios sanos de edad avanzada, se han observado ligeros descensos en el aclaramiento, y un incremento en la semivida de eliminación de ondansetrón. Sin embargo, a pesar de la amplia variabilidad entre los sujetos, el resultado observado fue un solapamiento considerable de los parámetros farmacocinéticos entre sujetos jóvenes (< 65 años) y sujetos de edad avanzada (> 65 años), y no hubo diferencias globales en la eficacia y seguridad observada entre pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada con cáncer que fueron incluidos en los ensayos clínicos de CINV, que apoyen la recomendación del uso de diferentes dosis en pacientes de edad avanzada.

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

(ver sección 4.2- Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia- pacientes de edad avanzada).

### *Género*

La disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la tasa y velocidad de absorción por vía oral y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

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

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En un estudio con canales iónicos cardíacos humanos clonados, se ha observado que ondansetrón a concentraciones clínicamente relevantes, puede afectar a la repolarización cardíaca por medio del bloqueo de los canales de potasio HERG. En un estudio sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, se observó que ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver sección 5.1 Prolongación del intervalo QT).

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Ácido cítrico monohidrato (E330)  
Citrato de sodio dihidrato (E331)  
Cloruro de sodio  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento no deberá administrarse conjuntamente con otro medicamento en la misma jeringa o botella de perfusión.

Ondansetrón sólo debe mezclarse con aquellas soluciones para perfusión recomendadas (ver sección 6.6).

## Compatibilidad con otros fármacos

Los siguientes fármacos pueden administrarse mediante el conector en Y del equipo de administración intravenosa de ondansetrón, a fin de proporcionar fluidos con concentraciones de 16-160 µg/ml (8 mg/500 ml, 8 mg/50 ml respectivamente):

Cisplatino: a concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (240 mg en 500 ml). Tiempo de administración de 1 a 8 horas.

5-Fluorouracilo: a concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (2,4 g en 3l o 400 mg en 500 ml) administrados a una velocidad de por lo menos 20 ml/hora (500 ml/24 horas). Concentraciones superiores de 5-fluorouracilo pueden causar la precipitación de ondansetrón. La solución de 5-fluorouracilo puede contener hasta un 0,045%p/v de cloruro magnésico además de otros excipientes compatibles.

Carboplatino: a concentraciones de 0,18 mg/ml-9,9 mg/ml (90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml). Tiempo de administración 10-60 minutos.

Etopósido: a concentraciones de 0,144 mg/ml-0,25 mg/ml (72 mg en 500 ml a 250 mg en 1 l). Tiempo de administración 30-60 minutos.

Ceftazidima: administrar por vía intravenosa dosis de 250 mg-2000 mg reconstituidos con agua para inyección siguiendo las instrucciones del prospecto (2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima). Tiempo de administración unos 5 minutos.

Ciclofosfamida: administrar por vía intravenosa dosis de 100 mg-1 g reconstituidos con agua para inyección (5 ml por cada 100 mg de ciclofosfamida) siguiendo las instrucciones del prospecto. Tiempo de administración unos 5 minutos.

Doxorrubicina: administrar por vía intravenosa dosis de 10 mg-100 mg reconstituidos con agua para inyección (5 ml por cada 10 mg de doxorrubicina) siguiendo las instrucciones del prospecto. Tiempo de administración unos 5 minutos.

Dexametasona: pueden administrarse 20 mg de fosfato sódico de dexametasona en forma de inyección intravenosa lenta de 2-5 minutos de duración, a través del conector en Y de un equipo de perfusión que proporciona de 8 a 16 mg de ondansetrón diluidos en 50-100 ml de un fluido para perfusión compatible en unos 15 minutos. Se ha demostrado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y ondansetrón, lo que apoya la administración de estos fármacos utilizando el mismo equipo de administración, produciendo concentraciones en el fluido administrado de 32 µg-2,5 mg/ml de fosfato sódico de dexametasona y de 8 µg-1 mg/ml de ondansetrón.

### 6.3. Periodo de validez

Zofran 4 mg solución inyectable: 3 años

Zofran 8 mg solución inyectable: 3 años

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

Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlos de la luz y a una temperatura no superior a 30°C.

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

*Zofran 4 mg solución inyectable y Zofran 8 mg solución inyectable* van envasados en ampollas de vidrio tipo I incoloro, dispuestas en una o más bandejas con 5 ampollas cada una.

Zofran 4 mg solución inyectable se presenta en envases conteniendo 5, 10 o 50 ampollas de 2 ml

Zofran 8 mg solución inyectable se presenta en envases conteniendo 50 ampollas de 4 ml.

Puede que solamente estén comercializado algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

##### ***Zofran solución inyectable:***

Zofran 4 mg solución inyectable y Zofran 8 mg solución inyectable deben administrarse sólo con aquellas soluciones para perfusión que se recomiendan: cloruro sódico al 0,9% p/v, glucosa al 5% p/v, manitol al 10% p/v, solución de Ringer, cloruro potásico al 0,3% p/v en cloruro de sodio al 0,9% p/v y cloruro de potasio al 0,3% p/v en glucosa al 5% p/v. Una vez preparada la solución, administrar lo antes posible. Sin embargo, ondansetrón en solución inyectable ha demostrado ser estable durante 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) bajo luz fluorescente o en nevera con los fluidos intravenosos mencionados. No esterilizar en autoclave las ampollas de Zofran (ondansetrón).

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

#### **BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.**

Centro Empresarial Parque Norte

C/Serrano Galvache 56,

Edificio Roble

28033 Madrid

España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zofran 4 mg solución inyectable - nºreg: 59.071

Zofran 8 mg solución inyectable - nºreg: 59.072

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

Junio 1991

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

Febrero 2022