

Generales: Enrojecimiento. También se han reportado raros casos de reacciones de hipersensibilidad, a veces severa (ej.: reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo, paro cardiopulmonar, hipotensión, edema laríngeo, laringoespasmo, shock, falta de aliento, estridor). Se ha reportado un test de transformación linfocitaria positivo, que sugiere sensibilidad inmunológica a ondansetrón.

Relacionadas con sistema hepatobiliar:

Se han reportado anomalías en enzimas hepáticas. Se ha reportado insuficiencia hepática y muerte en pacientes con cáncer que recibían medicaciones concurrentes incluyendo quimioterapia con citotóxicos potencialmente hepatotóxicos y antibióticos.

Reacciones locales:

Dolor, enrojecimiento y ardor en el sitio de inyección.

Relacionadas con el sistema respiratorio inferior:

Hipo.

Relacionadas con el sistema nervioso:

Crisis oculógiras que aparecen solas o con otras reacciones distónicas. Somnolencia transitoria durante o inmediatamente después de la infusión intravenosa

Piel:

Urticaria.

Relacionadas con los sentidos especiales:

Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa. Estos casos de ceguera transitoria se resolvieron en unos pocos minutos hasta 48 horas. También se ha reportado visión borrosa, en algunos casos asociada con anomalías de acomodación

SOBREDOSIFICACIÓN:

Se conoce poco sobre la sobredosis con ondansetrón, sin embargo, un número limitado de pacientes ha recibido sobredosis. Las manifestaciones que se han reportado incluyeron trastornos visuales, constipación severa, hipotensión y un episodio vaso-vagal

con bloqueo auriculoventricular transitorio de segundo grado. Todos los eventos se resolvieron por completo. No hay un antídoto específico para ondansetrón, por lo tanto en todos los casos que se sospeche una sobredosis, se debe brindar tratamiento sintomático y de apoyo según sea apropiado. No se recomienda el uso de ipecacuana para tratar la sobredosis con ondansetrón, ya que es poco probable que los pacientes respondan a una acción antiemética por ondansetrón en sí.

Ante la eventualidad de sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIÓN:

Espasevit se presenta en ampollas de 2 y 4 ml en envases de 1, 5 y 25 ampollas.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y MANTENIMIENTO:

Mantener entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación. Certificado N° 43.943.

Laboratorios RICHMOND S.A.C.I.F.
Calle 3N° 519, Parque Industrial Pilar, Buenos Aires.
Director Técnico:
Dr. Pablo Da Pos, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: 09/01/2013.

ESPASEVIT®

ONDANSETRÓN 4 y 8 mg

Inyectable

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALITATIVA:

Cada ml contiene:

Ondansetrón (como clorhidrato dihidrato)..... 2 mg

Excipientes:

Acido cítrico monohidrato, citrato de sodio dihidrato,

cloruro de sodio, agua para inyección..... c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiemético, antagonista selectivo de los receptores 5-HT₃.

INDICACIONES:

1. Prevención de náuseas y vómitos asociados con ciclos iniciales o repetición de quimioterapia emetogénica:

Para pacientes de 6 meses o mayores.

2. Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios:

Para pacientes ≥ 1 mes de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia:

Ondansetrón es un antagonista potente y selectivo del receptor 5-HT₃. Se desconoce su mecanismo preciso de acción. Los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia pueden causar la liberación de 5-HT en el intestino delgado iniciando un reflejo del vómito mediante la activación de las vías aferentes vageales a través de los receptores 5-HT₃. Ondansetrón bloquea en inicio de este reflejo. El mecanismo de acción para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios es desconocido pero pueden existir vías comunes con las náuseas y vómitos inducidos por citotóxicos.

Farmacocinética:

Absorción:

Una infusión intravenosa de 4 mg administrada durante más de 5 minutos resulta en concentraciones plasmáticas pico de aproximadamente 65 ng/ml.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas de ondansetrón es de 70 % a 76 %.

Metabolismo:

Ondansetrón es depurado de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples vías enzimáticas. Menos del 5 % de la dosis absorbida se excreta en orina de forma inalterada. La ausencia de la enzima CYP2D6 no tiene efecto sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón permanecen inalteradas en dosis repetidas.

Eliminación:

Ondansetrón presenta una biodisponibilidad del 56 %. La vida media de eliminación es aproximadamente 3 horas.

En pacientes adultos con cáncer, la vida media de eliminación es similar a aquella en pacientes sanos.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos:

Quimioterapia y radioterapia emetogénicas:

Para la mayoría de los pacientes tratados con terapia emetogénica o radioterapia, debe administrarse 8 mg de ondansetrón lentamente por vía intravenosa inmediatamente antes del tratamiento.

Para dosis posteriores se puede utilizar otra forma farmacéutica, administrando 8 mg cada 12 horas.

Para proteger contra la emesis prolongada luego de las primeras 24 horas, se debe continuar el tratamien-

to con formas farmacéuticas administradas por vía oral o rectal durante los 5 días posteriores a un curso de tratamiento.

Quimioterapia altamente emetogénica:

Ondansetrón ha demostrado ser igualmente eficaz en los siguientes esquemas de dosis en las primeras 24 horas de la quimioterapia:

Una dosis simple de 8 mg administrada lentamente por vía intravenosa inmediatamente antes de la quimioterapia.

Una dosis de 8 mg administrada lentamente por vía intravenosa inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida por dos infusiones intravenosas de 8 mg separadas por 2 a 4 horas, o por una infusión constante de 1 mg/hora por hasta 24 horas.

Una dosis simple intravenosa de 16 mg diluida en 50 o 100 ml de solución salina u otra solución compatible administrada durante 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia emetogénica. La dosis intravenosa simple de ondansetrón no debe exceder los 16 mg debido al riesgo de prolongación del intervalo QT.

La selección del régimen de dosificación debe determinarse en base a la gravedad emetogénica.

Para protección contra la emesis prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento puede continuarse con otra forma farmacéutica de ondansetrón hasta 5 días después del tratamiento en curso

Pediátricos:

Prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia para pacientes mayores de 6 meses y adolescentes:

La dosis puede calcularse en base a la superficie corporal o el peso. La dosificación calculada en base al peso resulta en una dosis diaria total mayor comparada a la dosificación calculada en base a la superficie corporal.

La inyección de ondansetrón debe diluirse en 5 % de dextrosa o 0,9 % de cloruro de sodio u otro fluido compatible (ver *Estabilidad y manejo*) infundida durante no menos de 15 minutos.

Dosificación por superficie corporal:

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia en una dosis intravenosa simple de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

La dosificación oral (jarabe/comprimidos) puede comenzar 12 horas después y continuar durante 5 días (ver *Tabla 1*).

Tabla 1 - Dosificación calculada en base a la superficie corporal

Superficie Corporal	Día 1 ^(a,b)	Día 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 2 mg jarabe luego de 12 h.	2 mg jarabe cada 12 h.
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 4 mg jarabe o comprimido luego de 12 h.	4 mg jarabe o comprimido cada 12 h.

^a La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

^b La dosis diaria total no debe exceder la dosis para adultos de 32 mg.

Dosificación por peso:

La dosificación calculada en base al peso resulta en dosis diarias totales mayores a aquellas calculadas en base a la superficie corporal.

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente an-


Laboratorios
RICHMOND

040212-07

tes de la quimioterapia mediante una infusión intravenosa simple de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg. La dosificación oral puede comenzar 12 horas después y continuar por hasta 5 días (ver *Tabla 2*).

Peso	Día 1 ^(a,b)	Día 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 h.	2 mg jarabe cada 12 h.
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg jarabe o comprimido cada 12 h.

^a La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

^b La dosis diaria total no debe exceder la dosis para adultos de 32 mg.

Pacientes con insuficiencia hepática:

El clearance de ondansetrón disminuye notablemente y la vida media plasmática se prolonga en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa. En tales pacientes la dosis diaria total no debe exceder los 8 mg.

Náuseas y vómitos postoperatorios:

Adultos:

La dosificación recomendada es 4 mg administrados lentamente por vía intravenosa.

Ondansetrón puede administrarse como una dosis simple intravenosa de 4 mg en la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorio estables se recomienda una dosis simple de 4 mg administrados lentamente por vía intravenosa.

Pediátricos:

Para pacientes pediátricos sometidos a cirugía realizada bajo anestesia general, se recomienda la administración de una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón administrada por inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) hasta un máximo de 4 mg ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia.

Estabilidad y manejo:

Mantener el ondansetrón a temperatura ambiente y protegido de la luz. Ondansetrón sólo debe ser administrado con aquellas soluciones para infusión recomendadas y no debe administrarse otra medicación en la misma jeringa. Se recomienda efectuar la preparación de la solución para administración endovenosa en el mismo momento de su utilización. Sin embargo, ondansetrón inyección ha demostrado ser estable por 7 días a temperatura ambiente, inferior a 25 °C bajo luz fluorescente o en refrigerador, con las siguientes soluciones para infusión endovenosa: glu cosa al 5 %; manitol al 10 %; solución de Ringer; solución de cloruro de potasio al 0,3 % y cloruro de sodio al 0,9 %. Se considera que una buena estabilidad puede ser conferida por uso de bolsas o frascos de infusión de polietileno o frascos de infusión de vidrio calidad I.

La dilución de ondansetrón con cloruro de sodio al 0,9 % o dextrosa al 5 %, ha demostrado estabilidad al administrarse en jeringas de polipropileno.

Compatibilidad con otras drogas:

Las siguientes drogas pueden administrarse a través de una Y del dispositivo de perfusión, para concentraciones de ondansetrón de entre 16 y 160 mcg/ml (ej: 8 mg en 500 ml y 8 mg en 50 ml respectivamente).

Cisplatino:

Concentración de hasta 0,48 mg/ml (ej: 240 mg en 500 ml) administrados en 1 a 8 hs.

5-Fluoruracilo:

Concentraciones de hasta 0,8 mg/ml máximo (ej: 2,4 g en 3000 ml o 400 mg en 500 ml) administrados a una velocidad de por lo menos 20 ml/hora (500 ml en 24 hs.) Concentraciones mayores de 5-FU pueden producir precipitación de ondansetrón. La infusión de

5-FU puede contener hasta 0,045 % P/V de cloruro de magnesio en adición a otros excipientes que hayan demostrado ser compatibles.

Carboplatino:

Concentraciones en un rango de 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (ej.: 90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml) administradas durante 10 minutos a 1 hora.

Etopósido:

Concentraciones en un rango de 0,144 mg/ml a 0,25 mg/ml (ej.: 72 mg en 500 ml a 250 mg en 1000 ml) administrados durante 30 minutos a una hora.

Ceftazidima:

Dosis en el rango de 250 mg a 2000 mg reconstituida con agua para inyección, según recomendación del elaborador (ej.: 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima) administrada como inyección endovenosa, en bolo, durante aproximadamente 5 minutos.

Ciclofosfamida:

Dosis en el rango de 100 mg a 1 g, reconstituídos con agua para inyección, a razón de 5 ml por cada 100 mg de ciclofosfamida, según recomendación del elaborador, administrados por vía endovenosa, en bolo, durante aproximadamente 5 minutos.

Doxorrubicina:

Dosis en el rango de 10 a 100 mg reconstituídos con agua para inyección, a razón de 5 ml por 10 mg de doxorrubicina según recomendación del elaborador y administrada como inyección endovenosa, en bolo, durante aproximadamente 5 minutos.

Dexametasona:

El fosfato sódico de dexametasona, puede administrarse a una dosis de 20 mg en forma de inyección endovenosa lenta, en 2 a 5 minutos, a través de la Y del dispositivo de infusión, junto con 8 a 16 mg de ondansetrón en 50 a 100 ml de una solución compatible en un período de aproximadamente 15 minutos.

CONTRAINDICACIONES:

Ondansetrón está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la droga o cualquiera de sus componentes.

El uso concomitante de apomorfina con ondansetrón está contraindicado basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de consciencia cuando se administran juntos.

ADVERTENCIAS:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxias y broncoespasmos en pacientes que exhiben hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Cambios en el ECG:

Se han reportado cambios en el ECG incluyendo prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con ondansetrón. Además, se han reportado casos post-marketing de torsade de pointes. Evitar el uso de ondansetrón en paciente con el síndrome de QT largo congénito. Se recomienda el monitoreo electrocardiográfico en pacientes con anomalías electrolíticas (ej, hipocalemia o hipomagnesemia), insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes otros productos medicinales que llevan a la prolongación de QT.

Se debe corregir cualquier anomalidad electrolítica antes de la infusión de ondansetrón en forma endovenosa.

Enmascaramiento de íleo progresivo y distensión gástrica:

El uso de ondansetrón en pacientes luego de una cirugía abdominal o en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia puede enmascarar un íleo progresivo o una distensión gástrica. Como ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito intestinal, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados después de la administración de ondansetrón.

Pacientes con cirugía amigdalar:

La administración de ondansetrón puede enmascarar

una hemorragia oculta. Por lo tanto, estos pacientes deben ser observados cuidadosamente luego de la administración de ondansetrón.

PRECAUCIONES:

Drogas que afectan las enzimas citocromo P-450: Ondansetrón no parece inducir o inhibir el sistema enzimático citocromo P-450 metabolizador de drogas del hígado. Debido a que ondansetrón es metabolizado por enzimas hepáticas P-450 metabolizadoras de drogas (CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2), inductores o inhibidores de estas enzimas pueden modificar el clearance y, por lo tanto, la vida media de ondansetrón.

No se recomiendan ajustes de dosis para los pacientes tratados con estas drogas.

Apomorfina:

El uso concomitante de apomorfina con ondansetrón está contraindicado debido a reportes de hipotensión profunda y pérdida de consciencia.

Fenitoina, carbamazepina, y rifampicina:

En pacientes tratados con inductores potentes de CYP3A4 (ej. fenitoina, carbamazepina, y rifampicina), el clearance de ondansetrón aumenta y las concentraciones en sangre disminuyen.

Tramadol:

La información disponible indica que el uso concomitante puede resultar en una actividad analgésica reducida de tramadol.

Intervalo QT:

El uso de ondansetrón con drogas que prolongan el intervalo QT puede resultar en una prolongación del intervalo QT adicional. El uso concomitante de drogas cardiotóxicas (ej. antracilinas) puede aumentar el riesgo de arritmias.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de ondansetrón en el embarazo humano. La evaluación de los estudios experimentales realizados en animales no muestra efectos dañinos directos o indirectos sobre el desarrollo del embrión, el curso de gestación y el desarrollo pre y postnatal. Sin embargo, debido a que los estudios en animales no siempre predicen la respuesta humana, no se recomienda el uso de ondansetrón durante el embarazo.

Lactancia:

Ondansetrón se excreta en la leche materna de ratas. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, se recomienda que las madres que reciban ondansetrón no amamenten a sus bebes.

Uso pediátrico (de 1 mes a 17 años):

El clearance en pacientes pediátricos de 1 a 4 meses de edad sometidos a cirugía fue 30 % menor que en pacientes de 5 a 24 meses pero comparable con aquellos de 3 a 12 años. La vida media en la población de pacientes de 1 a 4 meses fue reportada con un promedio de 6,7 horas comparado con las 2,9 horas en pacientes de 5 a 24 meses y 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en los pacientes de 1 a 4 meses de edad pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución de fármacos solubles en agua como ondansetrón.

En pacientes pediátricos de 3 a 12 años sometidos a cirugía bajo anestesia general, los valores absolutos del clearance y el volumen de distribución de ondansetrón se redujeron en comparación con los valores en pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de manera lineal con el peso y hacia los 12 años de edad, acercándose a los valores de los adultos jóvenes. Cuando el clearance y el volumen de distribución se normalizaron por peso corporal, los valores para estos parámetros fueron similares entre las diferentes poblaciones etarias. El uso de dosificación en base al peso compensa los cambios relacionados con la edad y es efectivo en normalizar las exposiciones sistémicas en pacientes pediátricos.

La exposición sistémica (AUC) en pacientes pediátricos y adolescentes luego de la administración intravenosa de ondasetrón fue comparable a aquella en adultos, con la excepción de niños de 1 a 4 meses de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo reciben una dosis simple para vómitos y náuseas postoperatorios, no es probable que una disminución del clearance sea clínicamente relevante.

Uso geriátrico:

No se recomiendan ajuste de dosis para pacientes ancianos.

Insuficiencia hepática:

El clearance se ve marcadamente reducido, con una prolongación de la vida media de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad oral cercana al 100 % debido al metabolismo presistémico reducido en pacientes con insuficiencia hepática severa. En tales pacientes, no debe excederse la dosis diaria de 8 mg.

Insuficiencia renal:

Aunque el clearance y el volumen de distribución disminuyen en pacientes con insuficiencia renal (Clcr 15-60 ml/min), no se recomiendan ajustes en la dosis.

REACCIONES ADVERSAS:

Trastornos del sistema inmune:

Raro: Reacciones de hipersensibilidad severas, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: dolor de cabeza.

Poco frecuente: convulsiones, trastornos del movimiento, incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas, crisis oculóginas y discinesia.

Trastornos oculares:

Raro: trastornos visuales transitorios (ej. visión borrosa) durante la administración intravenosa.

Muy raro: ceguera transitoria predominantemente durante la administración intravenosa.

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuentes: arritmias, dolor de pecho con o sin extensión del segmento ST, bradicardia.

Raro: prolongación del intervalo QT (incluyendo torsade de pointes).

Trastornos vasculares:

Común: sensación de calor o enrojecimiento.

Poco común: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco común: hipo.

Trastornos gastrointestinales:

Común: constipación.

Trastornos hepáticos:

Poco común: aumento asintomático en las pruebas de función hepática.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Común: reacciones en el sitio de inyección.

Uso pediátrico:

El perfil de eventos adversos en niños y adolescentes fue comparable a la observada en adultos.

Abuso y dependencia:

Ondansetrón no se discrimina como una benzodiazepina ni sustituye a las benzodiazepinas en los estudios de adición directa, tal como se encontró en diversas publicaciones de estudios realizados en animales.

Experiencia postmarketing:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso postaprobación de ondansetrón:

Relacionadas con el sistema cardiovascular:

Arritmias (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular, concentraciones ventriculares prematuras, y fibrilación atrial), bradicardia, alteraciones electrocardiográficas (incluyendo bloqueo cardíaco de segundo grado, prolongación intervalo QT/QTc, y depresión del segmento ST), palpitaciones, y síncope. Menos frecuentes: cambios transitorios en los ECG incluyendo prolongaciones del intervalo QT/QTc.