

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón ratiopharm 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Ondansetrón ratiopharm 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón ratiopharm 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de ondansetrón como ondansetrón dihidrato de hidrócloruro.

Ondansetrón ratiopharm 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ondansetrón como ondansetrón dihidrato de hidrócloruro.

Ondansetrón ratiopharm 4 mg comprimidos:
Excipiente con efecto conocido: Lactosa 89,30 mg

Ondansetrón ratiopharm 8 mg comprimidos:
Excipiente con efecto conocido: Lactosa 178,60 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos alargados blancos biconvexos con la inscripción “4” en una de las caras.
Comprimidos alargados blancos biconvexos con la inscripción “8” en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Ondansetrón está indicado para el control de las náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia, y para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

Ondansetrón está indicado para el control de las náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIC) en niños mayores de 6 meses de edad, y para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios (NVPO) en niños mayores de 1 mes de edad.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Náuseas y Vómitos inducidos por Quimioterapia y Radioterapia (NVIC y VINR)

Adultos

El potencial emetógeno de los tratamientos para el cáncer varía de acuerdo con la dosis y la combinación de los regímenes de quimioterapia y radioterapia. La vía de administración y la dosis deben determinarse en función de la gravedad del potencial emetógeno.

Quimioterapia y Radioterapia emetógena

Para pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógenas, ondansetrón puede administrarse por vía oral o intravenosa.

Para la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia y radioterapia emetógena, ondansetrón 8 mg debe administrarse mediante inyección intravenosa lenta o mediante infusión durante 15 minutos inmediatamente antes del tratamiento, seguido por 8 mg vía oral 12 horas más tarde.

La dosis recomendada por vía oral es 8 mg 1 – 2 horas antes del tratamiento, seguido de 8 mg 12 horas después.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón deberá mantenerse hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento.

La dosis recomendada por vía oral es de 8 mg que debe tomarse dos veces al día.

Quimioterapia altamente emetógena, por ejemplo, con cisplatino a dosis altas

Para pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena, por ejemplo cisplatino a altas dosis, ondansetrón puede administrarse por vía intravenosa.

La dosis recomendada por vía oral es 24 mg junto con 12 mg de dexametasona sodio fosfato, 1 o 2 horas antes del tratamiento.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón deberá mantenerse hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento.

La dosis recomendada por vía oral es de 8 mg que debe tomarse dos veces al día.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIC) en niños mayores de 6 meses de edad y adolescentes

La dosis para NVIC se puede calcular según el área corporal (BSA) o el peso; ver más adelante. En estudios clínicos pediátricos, se administró ondansetrón por infusión intravenosa diluido en 25 ml a 50 ml de solución salina u otro fluido de infusión compatible y administrar en no menos de 15 minutos. La dosis calculada en función del peso se traduce en dosis diarias mayores respecto a las dosis calculadas en base al área corporal (ver secciones 4.4 y 5.1)

Ondansetrón inyectable debe diluirse en dextrosa al 5% o cloruro sódico al 0.9% u otro fluido de infusión compatible y administrar en no menos de 15 minutos.

No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de ondansetrón en la prevención de náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIC) retrasados o prolongados. No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de ondansetrón en náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosis según el área corporal

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

La dosis por vía oral puede comenzar doce horas más tarde y podrá prorrogarse hasta 5 días (ver Tabla 1).

La dosis diaria total no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg.

Tabla 1: Dosis relacionada con el área corporal (BSA) en Quimioterapia- Niños \geq 6 meses y adolescentes

Área corporal	Día 1 ^{a,b}	Día 2-6 ^b
< 0.6 m ²	5 mg/m ² IV más 2 mg vía oral tras 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
\geq 0.6 m ²	5 mg/m ² IV más 4 mg vía oral tras 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas
> 1.2 m ²	5 mg/m ² IV o 8 mg IV más 8 mg en jarabe o comprimido después de 12 horas	8 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

^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.

Dosis según el 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).

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg. Se pueden administrar dos dosis más en intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe exceder la dosis para adultos de 32 mg.

La dosis por vía oral puede comenzar doce horas más tarde y podrá prorrogarse hasta 5 días (ver Tabla 2).

Tabla 2: Dosis relacionada con el peso en Quimioterapia- Niños \geq 6 meses y adolescentes

Peso	Día 1 ^{a,b}	Día 2-6 ^b
< 10 kg	3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
\geq 10 kg	3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

^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.

Náuseas y Vómitos Postoperatorios (NVPO)

Adultos

Prevención de NVPO

Para la prevención de NVPO ondansetrón puede administrarse por vía oral o por inyección intravenosa. Ondansetrón puede administrarse en una dosis única de 4 mg mediante una inyección intravenosa lenta en la inducción de anestesia.

Para administración oral:

- 16 mg una hora antes de la anestesia.
- Como alternativa, 8 mg una hora antes de la anestesia seguidos de 2 dosis de 8 mg a intervalos de ocho horas.

Tratamiento de NVPO establecido

Para el tratamiento del NVPO establecido está recomendada la administración intravenosa.

Población pediátrica

NVPO en niños mayores de 1 mes de edad y adolescentes

No se han realizado estudios del uso oral de ondansetrón en la prevención o tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios; se recomienda el uso de inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos).

No se dispone de datos sobre el uso de ondansetrón en el tratamiento de las NVPO en niños menores de 2 años de edad.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

NVIC y VINR

Ondansetrón es bien tolerado por pacientes mayores de 65 años, y no se requiere ajuste de la dosis, posología o vía de administración.

Náuseas y Vómitos Postoperatorios (NVPO)

La experiencia de uso de ondansetrón en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) en pacientes de edad avanzada es limitada, sin embargo ondansetrón es bien tolerado por pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis diaria, posología o vía de administración. ç

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.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína / debrisoquina

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

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a otros antagonistas selectivos del receptor 5 – HT3 (por ejemplo, granisetron, dolasetron) o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos 5-HT3. Los eventos respiratorios se deben tratar sintomáticamente y los médicos deben prestarle especial atención ya que son precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis-dependiente (ver sección 5). Además, se han notificado casos de Torsade de Pointes en pacientes que tomaban ondansetrón. Se debe evitar el uso de ondansetrón en pacientes con síndrome congénito de QT largo. Se debe administrar ondansetrón con precaución en pacientes que tienen o que pueden desarrollar prolongación del QT, incluyendo pacientes con trastornos electrolíticos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tratados con medicamentos para la prolongación de intervalo QT o para los trastornos electrolíticos.

La hipotasemia o hipomagnesemia deben ser tratadas antes de la administración de ondansetrón.

Tras la comercialización se han sido notificados casos de pacientes con síndrome de serotonina (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y trastornos neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores recaptación de serotonina noradrenalina (IRSN). Si el tratamiento concomitante con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una observación adecuada del paciente.

En pacientes con cirugía adenoamigdalar la prevención de la náusea y el vómito con ondansetrón puede enmascarar el sangrado. Por lo tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados después de la toma de ondansetrón.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón junto con agentes quimioterápicos hepatotóxicos deben ser estrictamente vigilados para controlar cualquier alteración de la función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIC)

Al calcular la dosis en mg/kg y administrarse tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se administra una dosis única de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. La eficacia comparada de estos dos diferentes regímenes de dosificación no se ha investigado en ensayos clínicos. Estudios cruzados comparativos indican una eficacia similar para ambos regímenes (ver sección 5.1).

Ondansetrón no está indicado para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios en niños después de cirugía intrabdominal.

Ondansetrón ratiopharm 4 mg comprimidos (ni Ondansetrón ratiopharm 8 mg comprimidos) no debe usarse en niños con una superficie corporal inferior de 0.6 m².

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa – galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existen evidencias de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros medicamentos administrados concomitantemente. Estudios específicos señalan que ondansetrón no interacciona con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol, alfentanilo, morfina, lidocaína, propofol y tiopental.

Ondansetrón se metaboliza por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de las enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón la inhibición enzimática o la reducida actividad de una enzima (por ej. deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y resultaría en una pequeña alteración o no significativa del aclaramiento global de ondansetrón o del requerimiento de dosis.

El uso de ondansetrón junto con fármacos prolongadores del intervalo QT puede producir una prolongación QT adicional. El uso concomitante de ondansetrón con fármacos cardiotoxicos (antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina o trastuzimab), antibióticos (tales como eritromicina o ketoconazol), antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona) y los beta bloqueadores (tales como atenolol o timolol) pueden aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Ha habido notificaciones postcomercialización describiendo pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y trastornos neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluidos los ISRS y los IRSN) (ver sección 4.4).

Apomorfina

En base a informes de una profunda hipotensión y pérdida de la conciencia cuando el ondansetrón se administró junto con clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

Fenitoína, carbamacepina y rifampicina:

En pacientes tratados con inductores potentes de CYP3A4 (por ej. Fenitoína, carbamacepina y rifampicina), el aclaramiento renal de ondansetrón se incrementó y las concentraciones de ondansetrón en sangre disminuyeron.

Tramadol:

Datos procedentes de pequeños estudios indican que ondansetrón puede reducir el efecto analgésico del tramadol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad del ondansetrón para uso en el embarazo humano no ha sido establecida. La evaluación de estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo pre y post-natal. Sin embargo, como los estudios en animales no siempre predicen la respuesta humana no se recomienda utilizar ondansetrón durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios han demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales en período de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia no amamenten a sus niños si están tomando ondansetrón.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En pruebas psicomotoras, ondansetrón no afecta a la capacidad para conducir y utilizar máquinas ni causa sedación. No se han observado efectos perjudiciales sobre estas actividades debido a la acción del ondansetrón.

4.8 Reacciones adversas

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raros ($< 1/10.000$),

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las siguientes frecuencias se estimaron a partir de dosis estándar recomendadas de ondansetrón.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo a veces anafilaxia. Anafilaxia que puede ser fatal.

Las reacciones de hipersensibilidad también fueron observadas en pacientes sensibles a otros antagonistas selectivos del receptor 5 – HT3.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: convulsiones, movimientos involuntarios tales como reacciones extrapiramidales, por ejemplo, crisis oculógiras/reacciones distónicas y discinesia¹.

Raros: mareos durante la administración intravenosa rápida.

Trastornos oculares:

Raros: trastornos visuales transitorios (por ejemplo, visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.

Muy raras: ceguera transitoria predominantemente después de la administración por vía intravenosa²

Trastornos cardíacos

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

Raros: prolongación de QT (incluyendo Torsade de pointes).

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de calor, sofocos

Poco frecuentes: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: hipo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento. Los pacientes con signos de obstrucción subaguda deben ser monitorizados.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Incrementos asintomáticos en la función hepática³.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: reacciones locales en el lugar de la inyección intravenosa.

¹ Observado sin evidencia definitiva de secuelas clínicas persistentes.

² La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterapéuticos, que incluían cisplatino. Algunos casos de ceguera transitoria fueron notificados con origen cortical.

³ Estos casos fueron observados frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Población pediátrica

El perfil de las reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Existe una experiencia limitada de sobredosis de ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya reportados en pacientes que recibieron las dosis recomendadas (ver sección 4.8). Se han informado de manifestaciones que incluyen alteraciones visuales, constipación grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV transitorio de segundo grado. Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis-dependiente. Se recomienda un control del ECG en casos de sobredosis.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para ondansetrón, por lo que en casos de sospecha de sobredosis debe administrarse el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.

No se recomienda el uso de ipecacuana para tratar la sobredosis con ondansetrón, ya que los pacientes no parecen responder debido a la acción antiemética del ondansetrón por sí mismo.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antieméticos y antinauseosos, antagonistas de receptores de serotonina (5 – HT3).

Código ATC: A04AA01

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor 5 – HT3.

No se conoce su modo preciso de acción en el control de náuseas y vómitos. Los agentes quimioterapéuticos y de radioterapia pueden producir la liberación de 5HT en el intestino delgado iniciando el reflejo del vómito por activación de las vías aferentes vagales a través de los receptores 5 – HT3. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales también puede producir la liberación de 5HT en el área postrema, localizada en el suelo del cuarto ventrículo, y este mecanismo central también puede producir la emesis. Así, el efecto del ondansetrón en el mecanismo de la náusea y el vómito inducido por quimioterapia citotóxica y radioterapia es probablemente debido al antagonismo de los receptores de 5 – HT3 de neuronas localizadas tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. El mecanismo de acción en las náuseas y los vómitos postoperatorios no se conoce, pero puede ser semejante a la náusea citotóxica inducida y vómitos.

En un estudio fármaco – psicológico en voluntarios, ondansetrón no ha mostrado un efecto sedante.

Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

El papel del ondansetrón en la inducción opiácea de la emesis aún no está establecido.

Prolongación del intervalo QT

El efecto de ondansetrón en el intervalo QTc se evaluó en un estudio doble ciego, randomizado, placebo y positivo (moxifloxacino) controlado, cruzado, en 58 hombres y mujeres adultos sanos. Las dosis de ondansetrón fueron 8 mg y 32 mg mediante infusión por vía intravenosa durante 15 minutos. A la dosis más alta probada de 32 mg, la media máxima (límite superior del IC del 90%) de diferencia en QTcF respecto al placebo después del inicio de corrección fue de 19,6 (21,5) ms. A la dosis más baja analizada de 8 mg, la media máxima (límite superior del IC del 90%) de diferencia en QTcF de placebo después del inicio de corrección era de 5,8 (7,8) mseg. En este estudio, no hubo medidas de QTcF superior a 480 mseg y sin aumento QTcF fue mayor que 60 mseg.

Estudios clínicos

Población pediátrica

NVIC

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y náuseas inducidas por quimioterapia para el tratamiento del cáncer fue establecido mediante un ensayo doble ciego aleatorizado, realizado en 415 pacientes de edades comprendidas entre 1 y 18 años (S3AB3006). Durante los días de quimioterapia, los pacientes recibieron bien ondansetrón 5 mg/m² vía intravenosa + ondansetrón 4 mg vía oral tras 8 – 12 horas u ondansetrón 0,45 mg/Kg vía intravenosa + placebo vía oral tras 8 – 12 horas. Tras la quimioterapia, ambos grupos de pacientes recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 3 días. El control completo durante el peor día de la quimioterapia fue del 49 % (5 mg/m² vía intravenosa + ondansetrón 4 mg vía oral) y 41% (0,45 mg/Kg vía intravenosa + placebo vía oral). Tras la quimioterapia, ambos grupos de pacientes recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 3 días.

Un ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo (S3AB3003) , realizado en 438 pacientes de edades comprendidas entre 1 y 17 años, demostró un control completo en el peor día de quimioterapia en:

- El 73% de los pacientes cuando ondansetrón fue administrado por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/m² vía intravenosa junto con 2-4 mg de dexametasona vía oral.
- El 71% de los pacientes cuando ondansetrón fue administrado en jarabe a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona vía oral durante los días de quimioterapia.

Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencia en la incidencia o naturaleza de los efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento.

Se investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades comprendidas entre 6 y 48 meses en un estudio abierto, no comparativo de un único brazo (S3A40320). Todos los niños recibieron 3 dosis de 0,15 mg/Kg de ondansetrón vía intravenosa administrados 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia y entre 4 y 8 horas después de la primera dosis. El control completo de la emesis fue alcanzado en el 56 % de los pacientes.

Otro estudio abierto, no comparativo de un único brazo (S3A239), investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/Kg de ondansetrón seguida por dos dosis de 4 mg de ondansetrón vía oral en niños menores de 12 años y de 8 mg en niños mayores de 12 años (nº total de niños n=28). El control completo de la emesis fue alcanzado en el 42 % de los pacientes.

NVPO

La eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios fue investigado en un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 670 niños entre 1 a 24 meses de edad (edad post-conceptual \geq 44 semanas, peso \geq 3 kg). A los sujetos del estudio se les programó para someterse a una cirugía electiva bajo anestesia general y tenían un status ASA \leq III. Se administró una dosis única de ondansetrón de 0,1 mg/Kg fue administrada durante los cinco minutos siguientes de la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que experimentaron al menos un episodio de emesis durante las 24 horas del periodo de evaluación (ITT) fue mayor en los pacientes que tomaron placebo que en aquellos que tomaron ondansetrón (28% vs 11%, $p < 0,0001$).

Se llevaron a cabo cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo realizados en 1469 pacientes (niños y niñas de 2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados bien a dosis únicas de ondansetrón vía intravenosa (0,1 mg/Kg para pacientes pediátricos de 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos de más de 40 kg; número de pacientes = 735) ó 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 mas eficaz que placebo en la prevención de náuseas y vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3:

Prevención y tratamiento de NVPO en pacientes pediátricos-Respuesta al tratamiento en 24 horas.

Estudio	Final del estudio	Ondansetrón %	Placebo %	p-value
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 0.001
S3GT11	no náuseas	64	51	0.004
S3GT11	no emesis	60	47	0.004

CR: No episodios eméticos, rescate o discontinuación.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal y sufre metabolismo de primer paso (la biodisponibilidad es aproximadamente del 60 %).

Las concentraciones plasmáticas máximas de 30 ng/ml se alcanzan aproximadamente 1,5 horas después de una dosis de 8 mg. Para dosis superiores a 8 mg el aumento de la exposición sistémica con la dosis es mayor que proporcional; esto puede reflejar alguna reducción del efecto de primer paso en dosis orales más altas. La biodisponibilidad después de la administración oral es sensiblemente mayor en presencia de alimentos pero no se ve afectada por la presencia de antiácidos. Los estudios en voluntarios ancianos sanos han mostrado aumentos leves, pero clínicamente insignificantes, relacionados con la edad tanto en la biodisponibilidad oral (65 %) como en la vida media (5 horas) de ondansetrón. Las diferencias de sexo se muestran en la disposición del ondansetrón, con mujeres se obtiene un grado mayor y mejor de absorción después de una dosis oral y un reducido aclaramiento y volumen de distribución (ajuste por peso).

La disposición de ondansetrón después de una dosis oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar con una vida media terminal de aproximadamente de 3 horas y el volumen de distribución en el estado estacionario es de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada después de la administración IM e IV es equivalente.

Una infusión intravenosa de 4 mg de ondansetrón durante 5 minutos proporcionó un pico plasmático de unos 65 ng/ml de concentración. Después de la administración IM de ondansetrón, las concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 25 ng/ml se alcanzan en los 10 minutos tras la inyección.

Ondansetrón no se une excesivamente a las proteínas plasmáticas (70 – 76 %). No se ha establecido una correlación directa entre la concentración plasmática y el efecto antiemético. Ondansetrón es eliminado de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático por múltiples vías enzimáticas. Menos del 5 % de la dosis absorbida es excretada inalterada en la orina. La ausencia de la enzima CYP2D6 (el polimorfo debrisoquina) no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón se mantienen a dosis repetidas.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)

En un estudio con pacientes pediátricos de edades entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a una cirugía, el aclaramiento normalizado respecto al peso fue aproximadamente un 30% mas lento que en pacientes de 5 a 24 meses (n=22), pero comparable al de pacientes de entre 3-12 años.

La semivida en los pacientes con edades de 1 a 4 meses fue de 6,7 horas comparada con 2,9 horas para los pacientes con rangos de edades de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años de edad. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes con edades de 1 a 4 meses pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal de neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución en medicamentos solubles en agua como ondansetrón.

En pacientes pediátricos con edades entre 3 y 12 años sometidos a una cirugía selectiva con anestesia general, los valores absolutos tanto para el aclaramiento como para el volumen de distribución de ondansetrón se redujeron en comparación con los valores en adultos. Ambos parámetros aumentaron de una manera lineal con el peso y hasta los 12 años de edad, los valores fueron aproximándose a los valores de los jóvenes adultos. Cuando los valores del aclaramiento y del volumen de distribución se normalizaron respecto al peso del cuerpo, los valores para esos parámetros fueron similares entre los diferentes grupos de población. El uso de la dosificación basada en el peso—compensa los cambios relacionados con la edad y es eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 428 pacientes (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) con edades comprendidas entre 1 mes y 44 años tras la administración intravenosa de ondansetrón. En base a este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón tras la administración oral o IV en niños y adolescentes fue comparable a adultos, con la excepción de los lactantes con edades comprendidas entre 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 los lactantes de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionada con la edad de los lactantes de entre 1 a 4 meses, o simplemente variabilidad inherente al bajo número de pacientes estudiado en este grupo de edad. Puesto

que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirían una única dosis en NVPO, no es de esperar que una disminución del aclaramiento sea clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 15 – 60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución después de la administración IV de ondansetrón sufren un leve pero clínicamente significativo, aumento de la vida media de eliminación (5,4 horas). Un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave que precisan hemodiálisis regular (estudiados entre diálisis) mostró una farmacocinética de ondansetrón esencialmente inalterada después de una administración IV.

Los estudios en voluntarios ancianos sanos han mostrado aumentos leves relacionados con la edad tanto en la biodisponibilidad oral (65 %) como en la vida media (5 horas).

Después de la administración oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón está marcadamente reducido con una vida media de eliminación prolongada (15 – 32 horas) y una biodisponibilidad oral próxima al 100 % debido al reducido metabolismo presistémico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de ondansetrón fue evaluada hasta dosis máximas no letales en ratas (100 mg/kg de peso corporal por vía oral y 15 mg/kg de peso corporal por vía i.v.) y ratones (10 mg/kg de peso corporal por vía oral, 1 mg/kg de peso corporal por vía i.v.).

Con dosis altas se ha observado daño en las funciones del sistema nervioso central, como comportamiento anómalo. La dosis se limitó por este hecho.

Toxicidad tras dosis repetidas

Administración oral

Los estudios fueron realizados en ratas (de hasta 18 meses) y perros (de hasta 12 meses). Solo con las dosis más altas se observaron alteraciones del comportamiento. En ratas se observó un aumento transitorio de la alanina – aminotransferasa sin ningún otro signo de hepatotoxicidad. Se observó una unión específica a tejidos que contienen melanina y elastina sin que tenga importancia toxicológica.

Administración intravenosa

Los estudios fueron realizados en ratas y perros. Como tras la administración oral se observaron perturbaciones conductuales transitorias. Con dosis altas, notablemente superiores a las dosis terapéuticas humanas, se observó temblor (ratas: 12 mg/kg de peso corporal; perros: 6,75 mg/kg de peso corporal). En ratas se detectó un aumento menor transitorio de alanina – aminotransferasa. En perros se observó irritación local en el lugar de la inyección, que fue dependiente de la dosis, y que solo ocurrió con la concentración superior de 6,75 mg/ml. Con concentraciones correspondientes a las usadas en la terapia humana no se observó en los perros irritación alguna.

Toxicidad reproductiva

Los estudios fueron realizados en ratas y en conejos con administración oral e intravenosa. No se detectó ningún signo de efectos teratógenos. Ondansetrón atraviesa la placenta de ratas y conejos. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo postnatal. Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de las ratas, con una relación leche/plasma de 5,2.

Mutagenicidad

Ondansetrón fue sometido a extensas pruebas de mutagenicidad; no fue revelado ningún potencial mutagénico.

Carcinogenicidad

Los estudios realizados durante la vida útil completa de las ratas (dosis máxima de 10 mg/kg de peso corporal) y ratones (dosis máxima de 30 mg/kg) no indican ningún aumento de la incidencia de tumores.

Estudios adicionales

En concentraciones micromolares ondansetrón bloqueó el canal de potasio HERG del corazón humano. La importancia clínica de este resultado no es clara.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón pregelatinizado
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de lámina de poliamida/aluminio PVC y lámina de aluminio o aluminio/aluminio.
Envases de: 6, 10, 15, 30, 100, 500 comprimidos recubiertos.

No todos los formatos están comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm España, S.A.
C/ Anabel Segura 11, Edificio Albatros B 1ª planta
Alcobendas, 28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ondansetrón ratiopharm 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° Reg.: 66.393

Ondansetrón ratiopharm 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG, N° Reg.: 66.396

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2004

Fecha de la última renovación: Marzo 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2016