

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Teva 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Ondansetrón Teva 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón Teva 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de ondansetrón como ondansetrón hidrocloreto dihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 88,8 mg de lactosa monohidrato.

Ondansetrón Teva 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ondansetrón como ondansetrón hidrocloreto dihidrato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 177,6 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Ondansetrón 4 mg: Comprimido recubierto con película oblongo, de color amarillo, con el número "4" grabado en una cara y liso en la otra.

Ondansetrón 8 mg: Comprimido recubierto con película oblongo, de color amarillo, con el número "8" grabado en una cara y con una ranura en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Ondansetrón está indicado en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia, así como en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

Ondansetrón está indicado para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (VINC) en niños de ≥ 6 meses, así como en la prevención y el tratamiento de NVPO en niños de ≥ 1 mes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

4.2.1 Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y radioterapia (VINC y VINR)

Adultos

El potencial emetógeno del tratamiento antineoplásico varía en función de la dosis y las combinaciones de regímenes de quimioterapia y radioterapia empleados. La vía de administración y la dosis deben determinarse en función de la gravedad del potencial emetógeno.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas

Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, ondansetrón puede administrarse por vías 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 una perfusión intravenosa durante 15 minutos inmediatamente antes del tratamiento, seguido por 8 mg por vía oral 12 horas más tarde.

La dosis recomendada para administración 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 tras las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón deberá mantenerse hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento.

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

Quimioterapia Altamente Emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas)

En los pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena p. ej., cisplatino en dosis altas, ondansetrón puede administrarse por vía intravenosa.

La dosis recomendada para la administración oral es 24 mg junto con 12 mg de dexametasona sódico 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 para la administración oral es 8 mg dos veces al día.

Población pediátrica

Las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (VINC) en niños de ≥6 meses y adolescentes

La dosis para VINC puede ser calculada en base al área de la superficie corporal (ASC) o el peso - véase más adelante. En estudios clínico pediátricos, se administró ondansetrón por infusión intravenosa diluido en 25 ml a 50 ml de solución salina u otro fluido de infusión compatible (ver Precauciones especiales de conservación) y administrar en no menos de 15 minutos. La dosis calculada en función del peso resulta ser una dosis total diaria mayor en comparación con la dosificación basada en el ASC (ver sección 4.4).

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

No existen datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en la prevención de VINC retrasada o prolongada. No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para las náuseas y vómitos inducidos por la radioterapia en los niños.

Dosificación por el ASC

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

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

La dosis diaria total no debe exceder la dosis del adulto de 32 mg.

Tabla 1: dosis basada en el ASC en quimioterapia en niños de ≥ 6 meses y adolescentes

ASC	Día 1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
$< 0.6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² IV 2 mg de jarabe después de 12 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
$\geq 0.6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² IV 4 mg de jarabe o comprimido después de 12 horas	4 mg de jarabe o comprimido cada 12 horas
$> 1.2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² IV o 8 mg IV más 8 mg de jarabe o comprimidos después de 12 horas	8 mg de 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 en adultos de 32 mg.

Dosificación por peso corporal

La dosis calculada en función del peso resulta ser una dosis total diaria mayor en comparación con la dosificación basada en el ASC (ver sección 4.4).

El Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia en dosis intravenosa única de 0,15 mg / kg. La dosis por vía intravenosa no debe exceder los 8 mg.

Se pueden administrar dos dosis intravenosas más en intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe exceder la dosis del adulto de 32 mg.

La dosificación oral puede comenzar doce horas más tarde y puede continuarse hasta los 5 días (véase la tabla 2 más abajo).

Tabla 2: dosificación basada en peso corporal en quimioterapia en niños de ≥ 6 meses y adolescentes

Peso	Día 1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
$\leq 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg en intervalos cada 4 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
$> 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg en intervalos de 4 horas	4 mg de 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 en adultos de 32 mg.

Población de edad avanzada

VINC y VINR

Ondansetrón es bien tolerado por los pacientes mayores de 65 años y no se requiere modificaciones de la dosis ni de la frecuencia o vía de administración.

Ver también apartado 4.2.3 “Poblaciones especiales”.

4.2.2 Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Prevención de NVPO

Adultos:

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 la prevención de NVPO, la dosis recomendada por vía oral es 16 mg administrada 1 hora antes de la inducción de anestesia.

Como alternativa, 8 mg una hora antes de la anestesia, seguido de dos dosis adicionales de 8 mg a intervalos de ocho horas.

Tratamiento de NVPO establecido

Para el tratamiento de NVPO establecidos, se recomienda la administración por vía intravenosa.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos post-operatorios en niños \geq 1 mes y adolescentes

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

Existen datos limitados sobre el uso de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las NVPO en niños menores de 2 años de edad.

Población de edad avanzada

Existe una experiencia limitada respecto al uso de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) en ancianos; sin embargo ondansetrón es bien tolerado por los pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

Ver también apartado 4.2.3 “Poblaciones Especiales”.

4.2.3 Poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de la dosis diaria ni de la frecuencia o vía de administración.

Insuficiencia hepática:

El aclaramiento de ondansetrón se reduce de forma significativa y la semivida sérica se prolonga notablemente en los sujetos que padecen una insuficiencia hepática moderada o grave. En tales pacientes no debe sobrepasarse una dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes con un metabolismo lento de esparteína/debrisoquina

La semivida de eliminación de ondansetrón no se altera en los pacientes clasificados como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. En consecuencia, en tales pacientes, la administración repetida dará lugar a unos niveles de exposición farmacológica que no son diferentes a los de la población general. No se precisan modificaciones de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

Forma de administración

Uso por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad al principio activo, a otros antagonistas selectivos del receptor 5 – HT₃ (por ejemplo, granisetron, dolasetron) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos 5-HT₃. Los acontecimientos respiratorios deben ser tratados sintomáticamente y los médicos les deben prestar especial atención como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis-dependiente. Además, tras la comercialización se notificó 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 hipopotasemia o hipomagnesemia deben ser tratadas antes de la administración de ondansetrón.

Han sido notificados tras la comercialización casos de pacientes con síndrome de serotonina (incluyendo alteración 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.

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

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

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón con agentes quimioterapéuticos hepatotóxicos deben ser monitoreados estrechamente en su función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (VINC):

Cuando se calcule la dosis basada en mg / kg y administrando tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se determina una sola dosis de 5 mg/ m² seguido de una dosis oral. No se ha investigado la eficacia comparativa de estos dos diferentes regímenes de dosificación en los ensayos clínicos. Ensayos cruzados comparativos indican una eficacia similar para ambos regímenes.

Excipientes

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

No existen evidencias de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos que con frecuencia se administran de manera conjunta. En estudios específicos se ha comprobado que no existe interacción cuando ondansetrón se administra junto 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 con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a una prolongación del intervalo QT adicional. El uso concomitante de ondansetrón con medicamentos cardiotóxicos (por ejemplo, antraciclinas tales como doxorrubicina, daunorrubicina o trastuzumab), antibióticos (tales como eritromicina), antifúngicos (tales como ketoconazol) antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona) y los beta bloqueadores (tales como atenolol o timolol) puede 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).

Fenitoina, carbamacepina y rifampicina: En pacientes tratados con inductores potentes de CYP3A4 (por ej. Fenitoina, 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 de tramadol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

Embarazo

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 en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Los estudios han 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 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 maquinaria ni causa sedación. No se observan efectos perjudiciales sobre estas actividades a partir de la farmacología de ondansetrón.

4.8. Reacciones adversas

Lista de reacciones adversas

Las frecuencias de acontecimientos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los acontecimientos muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron a partir de datos de ensayos clínicos. Se tuvo en cuenta la incidencia en el grupo placebo. Los acontecimientos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos post-comercialización.

Las siguientes frecuencias se estimaron a partir de dosis estándar recomendadas de ondansetrón. Los perfiles de reacciones adversas en niños y adolescentes se compararon con los observados en adultos.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones de hipersensibilidad inmediata, en ocasiones graves incluyendo 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, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia)¹

Raras: 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 y 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

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 notificados de ceguera 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 acontecimientos adversos 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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Existe experiencia limitada de sobredosis de ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya notificados en pacientes que recibieron las dosis recomendadas (ver sección 4.8). Las manifestaciones que se han notificado comprenden trastornos visuales, estreñimiento 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 la serotonina (5HT₃).
Código ATC: A04A A01

Efectos farmacodinámicos

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor 5HT₃. Se desconoce su mecanismo preciso de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia pueden provocar la liberación de 5HT en el intestino delgado que desencadena el reflejo del vómito al activar vías aferentes vagales a través de los receptores 5HT₃. 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, con la consiguiente producción de la emesis a través de un mecanismo central. Por tanto, el efecto de ondansetrón en el mecanismo de la náusea y vómito inducido por quimioterapia citotóxica y radioterapia es probablemente debido al antagonismo de los receptores 5HT₃ 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 modifica las concentraciones plasmáticas de prolactina.

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

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y las náuseas inducidas por la quimioterapia se evaluó en un ensayo aleatorio doble ciego en 415 pacientes de 1 a 18 años (S3AB3006). Durante los días de la quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón 5 mg / m² por vía intravenosa + ondansetrón 4 mg por vía oral después de 8-12 horas u ondansetrón 0,45 mg / kg por vía intravenosa + placebo por vía oral después de 8-12 horas. Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. El control total de la emesis en el peor día de quimioterapia fue del 49% (5 mg / m² por vía intravenosa + ondansetrón 4 mg por vía oral) y del 41% (0,45 mg / kg por vía intravenosa + placebo por vía oral). Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días.

Un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo (S3AB4003) en 438 pacientes de 1 a 17 años demostró un control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia en:

- El 73% de los pacientes cuando el ondansetrón se administró por vía intravenosa a una dosis de 5 mg / m² por vía intravenosa junto con 4.2 mg de dexametasona vía oral.
- 71% de los pacientes cuando el ondansetrón fue administrado como jarabe a una dosis de 8 mg + 4-2 mg de dexametasona vía oral en los días de quimioterapia.

Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 2 días.

La eficacia de ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses se ha investigado en un estudio abierto, no comparativo, con un solo grupo de estudio (S3A40320). Los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg / kg de ondansetrón, administrado 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y luego en cuatro y ocho horas después de la primera dosis. El control total de la emesis se logró en el 56% de los pacientes.

Otro ensayo abierto, no comparativo, con un solo grupo de estudio (S3A239) investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg / kg de ondansetrón seguido de dos dosis de ondansetrón oral de 4 mg para los niños menores de 12 años y 8 mg para niños de ≥ 12 años (número total de n = 28 niños). El control total de la emesis se logró en el 42% de los pacientes.

NVPO

La eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de la náusea y el vómito postoperatoria fue investigada en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 670 niños de 1 a 24 meses (edad post-conceptual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Los sujetos incluidos fueron programados para someterse a cirugía electiva bajo anestesia general y tenían una clasificación de la ASA \leq III. Se administró una dosis única de ondansetrón 0,1 mg / kg en los cinco minutos después de la inducción de la anestesia. La proporción de pacientes que experimentaron al menos un episodio emético durante el período de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor para los pacientes tratados con placebo que los que reciben ondansetrón (28% vs 11%, p < 0,0001).

Cuatro estudios dobles ciegos, controlados con placebo se han realizado en 1469 pacientes hombres y mujeres (de 2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dosis intravenosas únicas de ondansetrón (0,1 mg / kg en pacientes pediátricos que pesan 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos que pesan más de 40 kg, el número de pacientes = 735) o placebo (número de pacientes = 734). El fármaco de estudio se administró al menos durante 30 segundos, inmediatamente antes o después de la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz que el placebo en la prevención de náuseas y vómitos. Los resultados de estos estudios son mostrados en la Tabla 3.

Tabla 3 Prevención y tratamiento de NVPO en pacientes pediátricos - Respuesta al tratamiento durante 24 horas

Estudio	Final del estudio	% Ondansetrón	% Placebo	P valor
---------	-------------------	---------------	-----------	---------

S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Sin nauseas	64	51	0,004
S3GT11	Sin emesis	50	47	0,004

CR = ausencia de episodios eméticos, de rescate, o de retirada

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente a partir del tracto gastrointestinal y sufre un metabolismo de primer paso (la biodisponibilidad es aproximadamente del 60%). Las concentraciones plasmáticas máximas de unos 30 ng/ml se alcanzan aproximadamente al cabo de unas 1,5 horas tras una dosis de 8 mg. Para dosis superiores a 8 mg, el incremento de la exposición sistémica a ondansetrón con la dosis es mayor que proporcional; esto puede reflejar una cierta reducción del metabolismo de primer paso en dosis orales más altas. La biodisponibilidad, después de la administración oral, aumenta ligeramente por la presencia de alimentos, pero no se modifica por los antiácidos. Los estudios realizados en voluntarios ancianos sanos han mostrado un incremento leve, pero clínicamente insignificante, relacionado con la edad, tanto de la biodisponibilidad oral (65 %) como en la semivida (5 horas) de ondansetrón.

Distribución

Se han comprobado diferencias en función del sexo en la distribución de ondansetrón, de modo que las mujeres presentan una velocidad y un grado de absorción mayor tras una dosis oral, así como un aclaramiento sistémico y un volumen de distribución menores (ajustados respecto al peso).

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

Una perfusión intravenosa de 4 mg de ondansetrón administrada durante 5 minutos da lugar a una concentración plasmática máxima de unos 65 ng/ml. Tras la administración intramuscular de ondansetrón, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 25 ng/ml al cabo de 10 minutos de la inyección.

Ondansetrón no muestra una unión a proteínas elevada (70 %-76 %). No se ha establecido una correlación directa entre la concentración plasmática y el efecto antiemético.

Eliminación

Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica de manera predominante 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 de debrisoquina) carece de efectos sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón se mantienen a dosis repetidas.

Población de pacientes especiales

Niños y adolescentes (con edades entre 1 mes a 17 años)

En los pacientes pediátricos de 1 a 4 meses (n = 19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado respecto al peso fue de aproximadamente un 30% más lento que en los pacientes de 5 a 24 meses (n = 22), pero comparable a los pacientes de edades de 3 a 12 años. La vida media en la población de pacientes con edades de 1 a 4 meses se ha notificado un promedio de 6,7 horas frente a 2,9 horas en los pacientes en el rango de edad del mes 5-24 y 3-12 años. La diferencia en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes de 1 a 4 meses puede explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución de drogas solubles en agua como el ondansetrón.

En los pacientes pediátricos de 3 a 12 años sometidos a cirugía electiva con anestesia general, los valores absolutos tanto para el aclaramiento como el volumen de distribución de ondansetrón se redujeron en comparación con los valores con los pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de forma lineal con

el peso y en pacientes de 12 años de edad, los valores se acercaban a los de los adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y del volumen de distribución se normalizaron por el peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre las poblaciones de diferentes grupos de edad. El uso de dosis en función del peso compensa los cambios relacionados con la edad y es eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

En un estudio realizado en 21 pacientes pediátricos con edades entre 3 y 12 años sometidos a intervención quirúrgica electiva con anestesia general, se redujeron los valores absolutos tanto para el aclaramiento como para el volumen de distribución de ondansetrón tras una dosis intravenosa única de 2 mg (3-7 años) o 4 mg (8-12 años). La magnitud del cambio está relacionada con la edad, de modo que el aclaramiento disminuye desde los 300 ml/min a los 12 años de edad hasta los 100 ml/min a los 3 años. El volumen de distribución disminuye desde los 75 litros a los 12 años hasta los 17 litros a los 3 años. El empleo de dosis peso- dependiente (0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg) compensa estos cambios y es eficaz para normalizar la exposición sistémica en los pacientes pediátricos.

El análisis farmacocinético poblacional se realizó en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes de cirugía y voluntarios sanos) de 1 mes a 44 años después de la administración intravenosa de ondansetrón. En base a este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón después de la administración oral o IV en niños y adolescentes fue similar a los adultos, con la excepción de los niños de 1 a 4 meses. El volumen se relacionó con la edad y fue menor en los adultos que en los lactantes y los niños. La eliminación se relacionó con el peso, pero no con la edad con la excepción de los niños de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si se produjo una reducción adicional del aclaramiento relacionada con la edad en niños de 1 a 4 meses o simplemente era la variabilidad inherente debido al bajo número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Dado que los pacientes de menos de 6 meses de edad solamente recibirán una dosis única en NVPO no es probable una disminución del aclaramiento que sea clínicamente relevante.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina de 15-60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución disminuyen tras la administración IV de ondansetrón, lo que da lugar a un aumento ligero, pero clínicamente insignificante, de la semivida de eliminación (5,4 h). Un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal grave que precisaban hemodiálisis regular (estudiados entre diálisis) mostró una farmacocinética de ondansetrón esencialmente inalterada tras su administración IV.

Personas de edad avanzada

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).

Insuficiencia hepática

Después de la administración oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón está marcadamente reducido con unas vidas medias de eliminación prolongadas (15-32 h) y una biodisponibilidad oral próxima al 100 % debido al reducido metabolismo presistémico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

5.3.1 Toxicidad aguda

La toxicidad aguda del 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 un deterioro de las funciones del sistema nervioso central, como comportamiento anómalo. Las dosis se limitaron por este hecho.

5.3.2 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 los niveles de 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. Tras la administración oral se observaron alteraciones transitorias del comportamiento. 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 una 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.

5.3.3 Toxicidad reproductiva

Los estudios fueron realizados en ratas y en conejos con administración oral e intravenosa. No se detectó ningún signo de efectos teratógenos de ondansetrón. 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.

5.3.4 Mutagenicidad

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

5.3.5 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.

5.3.6 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
Carboximetilalmidón de sodio tipo A
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 400
Macrogol 6000
Óxido de hierro amarillo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio y PVC/PVdC transparentes y de color blanco opaco.
Ondansetrón TEVA 4 mg comprimidos recubiertos con película:
Envases blister de 2, 4, 5, 6, 10, 15, 30, 50, 100 y 500 comprimidos.
Envases clínicos hospitalarios de 10 x1 y 50x1 comprimidos.
Ondansetrón TEVA 8 mg comprimidos recubiertos con película:
Envases blister de 2, 4, 5, 6, 9, 10, 15, 30, 18, 50, 100 y 500 comprimidos.
Envases clínicos hospitalarios de 10 x1 y 50x1 comprimidos.

Es posible que se comercialicen solamente algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11 Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ONDANSETRON TEVA 4 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG - 66913
ONDANSETRON TEVA 8 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG - 66914

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

Ondansetrón Teva 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Fecha de la primera autorización: 06 Julio 2005

Ondansetrón Teva 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Fecha de la primera autorización: 08 Julio 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2020