

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 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 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

Comprimido recubierto con película.

Ondansetrón Teva 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

Ondansetrón Teva 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

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

- Tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia
- Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios.

Niños y adolescentes

- Ondansetrón está indicado para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica en niños y adolescentes de 6 meses hasta los 17 años,
- No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. Se recomienda utilizar ondansetrón inyectable (IV).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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.

Adultos

La dosis recomendada para administración oral es 8 mg 1-2 horas antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia, seguido de 8 mg administrados por vía oral cada 12 horas durante un periodo máximo de 5 días.

Cuando se emplea quimioterapia altamente emetógena, se puede emplear una única dosis de 24 mg de ondansetrón administrada por vía oral junto con 12 mg de dexametasona sódica fosfato por vía oral, una o dos horas antes de la quimioterapia. Después de las primeras 24 horas, se puede continuar administrando ondansetrón por vía oral durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

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

Población pediátrica (de 6 meses a 17 años de edad)

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 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.

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.

Cálculo de dosis por superficie corporal: 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 la superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (desde 6 meses de edad hasta 17 años)

Superficie corporal	Día 1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
< 0.6 m ²	5 mg/m ² IV más 2 mg de jarabe después de 12 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
≥0.6 m ² a ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² IV más 4 mg de jarabe o comprimido después de 12 horas	4 mg de jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1.2 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 total en un periodo de 24 horas no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg.

Cálculo de la dosis 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.

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

La dosis total en un periodo de 24 horas no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg.

Tabla 2: dosificación basada en peso corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (desde 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	4 mg de jarabe o comprimido cada 12 horas

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

^b La dosis total en un periodo de 24 horas no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg.

Población de edad avanzada

No se requiere modificaciones de la dosis oral ni de la frecuencia.

Para otras poblaciones especiales ver “Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)”.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos

Para la prevención de NVPO: ondansetrón puede administrarse por vía oral o por inyección intravenosa.

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

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

Población pediátrica (desde 6 meses a 17 años de edad)

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.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con 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 o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

No se debe utilizar en niños con una superficie corporal inferior a 0,6 m² o con un peso corporal de hasta 10 Kg. Para este grupo de pacientes existen otras formas farmacéuticas con un contenido de principio activo inferior.

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 (ver sección 5.1). 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.

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

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 adenoamigdalárica 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.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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, tiopental o propofol.

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) puede aumentar el riesgo de arritmias. Se debe tener precaución

cuando se coadministra ondansetrón con medicamentos que causan una prolongación del intervalo QT y/o medicamentos que causan alteraciones electrolíticas (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.

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.

Medicamentos serotoninérgicos (ISRS, ISRSN)

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos, entre los que se incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) (ver sección 4.4).

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

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

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, alteraciones agudas del sistema oculomotor [crisis oculogiras] y discinesia)¹, sin embargo, no se ha observado evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes.

Raras: vértigo, de manera predominante 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 cardiacos

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

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

No conocido: Isquemia miocárdica (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de calor, sofocos

Poco frecuentes: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: hipo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: incrementos asintomáticos en la función hepática³

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: erupción cutánea tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica

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 y signos

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.

El control adicional debe seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Instituto Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

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

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica y seguridad

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

Prolongación del intervalo QT

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

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

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. No hubo diferencias en la incidencia o naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

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. No hubo diferencias en la incidencia o naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

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.

Náuseas y vómitos postoperatorios

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 las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos - Respuesta al tratamiento durante 24 horas

Estudio	Final del estudio	% Ondansetrón	% Placebo	P valor
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Sin nauseas	64	51	0,004
S3GT11	Sin emesis	60	47	0,004

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad media en voluntarios sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55% al 60%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 1,6 horas de la administración de la dosis. No se ha establecido una correlación directa entre la concentración plasmática y el efecto antiemético.

Distribución

La unión a proteínas es del 70% al 76%.

Biotransformación

Ondansetrón se metaboliza por varias isoenzimas del citocromo hepático P450- CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. 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.

Eliminación

Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica de manera predominante por metabolismo hepático. Los metabolitos se eliminan en la orina y heces. La semivida de eliminación es de 3 horas aproximadamente.

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.

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 náuseas y vómitos postoperatorios, no es probable que una disminución del aclaramiento sea clínicamente relevante.

Personas de edad avanzada

En estudios Fase I llevados a cabo con voluntarios sanos de edad avanzada, se han observado ligeros descensos en el aclaramiento, y un incremento en la semivida de eliminación de ondansetrón a 5 horas aproximadamente. Sin embargo, a pesar de la amplia variabilidad entre los sujetos, el resultado observado fue un solapamiento considerable de los parámetros farmacocinéticos entre sujetos jóvenes (< 65 años) y sujetos de edad avanzada (> 65 años), y no hubo diferencias globales en la eficacia y seguridad observada entre pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada con cáncer que fueron incluidos en los ensayos clínicos de CINV, que apoyen la recomendación del uso de diferentes dosis en pacientes de edad avanzada.

En base a datos más recientes sobre las concentraciones plasmáticas de ondansetrón y datos sobre modelos de respuesta a la exposición al fármaco, en pacientes ≥ 75 años se espera un mayor efecto sobre el intervalo QTc, en comparación con adultos jóvenes. Existe información específica sobre la pauta posológica de administración intravenosa, en pacientes mayores de 65 años y también para pacientes mayores de 75 años (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (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.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón está marcadamente reducido resultando en 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

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

Toxicidad reproductiva

Los estudios de toxicidad reproductiva realizados en ratas y conejos no mostraron evidencia de efecto nocivo sobre el feto cuando ondansetrón se administró durante la organogénesis en aproximadamente 6 veces, y en 24 ocasiones incrementó la dosis máxima oral de 24 mg/día, recomendada para humanos, en base a la superficie corporal.

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, las hembras embarazadas recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día y 30 mg/kg/día, respectivamente, durante el período de organogénesis. Con la excepción de una ligera disminución en el aumento de peso corporal en los conejos, no hubo efectos significativos del ondansetrón sobre las hembras o sobre el desarrollo postnatal. A dosis de 15 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejos, la dosis fue aproximadamente 6 y 24 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos de 24 mg/día, respectivamente, en base a la superficie corporal.

En un estudio de toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal, las ratas embarazadas recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día desde el día 17 de gestación hasta el día 21 de la camada. Con la excepción de una ligera disminución en el aumento de peso corporal en las ratas, no hubo efectos significativos del ondansetrón sobre las hembras embarazadas y sobre el desarrollo pre- y postnatal de su descendencia, incluido el rendimiento reproductivo de la generación F1 apareada. A una dosis de 15 mg/kg/día en ratas, la dosis materna fue aproximadamente 6 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos de 24 mg/día basada en superficie corporal.

Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de las ratas, con una relación leche/plasma de 5,2 : 1.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato
Carboximetilalmidón sódico 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, 18, 30, 50, 100 y 500 comprimidos.
Envases clínicos hospitalarios de 10 x1 y 50x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados 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

Julio 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).