

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ONDANSETRÓN MYLAN 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 2 mg de ondansetrón en forma de ondansetrón hidrocloreto dihidrato.

Ondansetrón 4 mg/ 2 ml solución inyectable:

Cada ampolla de 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón en forma de ondansetrón hidrocloreto dihidrato.

Cada ampolla de 2 ml contiene 18,5 mg de sodio en forma de cloruro sódico y citrato de sodio.

Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1

Ondansetrón 8 mg/ 4 ml solución inyectable:

Cada ampolla de 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón en forma de ondansetrón hidrocloreto dihidrato.

Cada ampolla de 4 ml contiene 37 mg de sodio en forma de cloruro sódico y citrato de sodio.

Para la lista completa de excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o para perfusión.

Solución transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios (NVPO).

Población pediátrica

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

4.2 Posología y forma de administración

Ondansetrón 4 mg/2 ml solución inyectable

Ondansetrón 8 mg/4 ml solución inyectable

Para inyección intravenosa o, tras dilución, para perfusión intravenosa.

4.2.1 Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

Adultos

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con las dosis y las combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La vía de administración y dosis de Ondansetrón deben ser flexibles en el rango de 8 a 32 mg/día y deberán seleccionarse como sigue:

Quimioterapia y radioterapia emetógenas:

En los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógena, ondansetrón puede administrarse por vía oral o intravenosa.

Para la mayoría de pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógenas, Ondansetrón 8 mg debe administrarse en forma de inyección intravenosa lenta o como un a perfusión intravenosa rápida durante 15 minutos inmediatamente antes del tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón debe continuar durante 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:

Para pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (como cisplatino a dosis altas), ondansetrón puede administrarse vía intravenosa. Se ha observado que ondansetrón es igualmente efectivo en las siguientes pautas de dosificación durante las primeras 24 horas de quimioterapia.

- una dosis única de 8 mg por inyección intravenosa lenta inmediatamente antes de la quimioterapia
- una dosis de 8 mg en inyección lenta o bien en perfusión intravenosa rápida durante 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg de dos a cuatro horas más tarde, o mediante perfusión constante de 1mg/hora hasta 24 horas.

Las dosis mayores de 8 mg y hasta 32 mg de ondansetrón deben administrarse sólo mediante perfusión intravenosa diluida en 50-100 ml de solución salina u otro líquido para perfusión compatible (ver precauciones especiales de utilización). La perfusión debe realizarse durante no menos de 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia.

La selección del régimen de dosis debe determinarse por la gravedad de la situación emetógena.

La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia altamente emetógena puede aumentarse mediante la adición de una dosis intravenosa única de 20 mg de dexametasona fosfato sódico administrada antes de la quimioterapia.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón asociado con dexametasona debe continuar 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

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños \geq 6 meses y adolescentes

Se puede calcular la dosis para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en base al área de superficie corporal (ASC) o según el peso - ver a continuación. La dosificación en función del peso se traduce en dosis diarias totales mayores respecto a la dosificación basada en ASC - ver secciones 4.4 y 5.1.

No existen datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. No existen datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de Ondansetrón en náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosificación según el área corporal ASC:

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

Se puede comenzar una dosificación oral doce horas más tarde y podrá prorrogarse hasta 5 días. Ver tabla 1 más abajo.

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

Tabla 1: Dosificación para quimioterapia basada en ASC – Niños \geq 6 meses y adolescentes

ASC	Día 1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
< 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 2 mg vía oral tras 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
> 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 4 mg vía oral tras 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

^a La dosis intravenosa no debe sobrepasar lo 8 mg.

^b La dosis diaria total no debe sobrepasar la dosis de adulto de 32 mg.

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse con las presentaciones orales de 4 mg ya que estas no han sido fabricadas para romperse en dos mitades iguales.

Dosificación por peso corporal:

Si las dosis se calculan en base al peso, las dosis totales diarias resultantes son mayores que si se calculan en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ondansetrón debe ser administrado inmediatamente antes de recibir la quimioterapia en una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis por vía intravenosa no debe sobrepasar los 8 mg.

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

Se puede comenzar una dosificación oral doce horas más tarde y podrá prorrogarse hasta 5 días. Ver tabla 2 más abajo.

Peso	Día 1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
------	----------------------	-----------------------

≤10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg en intervalos de 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg en intervalos de 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

^a La dosis intravenosa no debe sobrepasar lo 8 mg.

^b La dosis diaria total no debe sobrepasar la dosis de adulto de 32 mg.

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse con las presentaciones orales de 4 mg ya que estas no han sido fabricadas para romperse en dos mitades iguales.

Uso en pacientes ancianos

Ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años sin que sea necesario modificar la dosis, frecuencia de dosificación o vía de administración. Ver también apartado 4.2.3 “Poblaciones especiales”.

4.2.2 Náuseas y vómitos post-operatorios (NVPO)

Adultos

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios:

Para prevenir las náuseas y vómitos post-operatorios, ondansetrón puede administrarse vía oral o mediante inyección intravenosa.

Ondansetrón puede administrarse como dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta en el momento de la inducción a la anestesia.

Para la administración oral:

- una dosis única de 16 mg una hora antes de la anestesia.
- Como alternativa, pueden administrarse 8 mg una hora antes de la anestesia seguido de dos dosis adicionales de 8 mg a intervalos de 8 horas.

Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos:

Para el tratamiento de NVPO establecidos se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección intravenosa lenta.

Población pediátrica

Nauseas y vómitos post-operatorios en niños ≥ 1 mes y adolescentes

Para la prevención de náuseas y vómitos post-operatorios en pacientes pediátricos sometidos a cirugía realizada con anestesia general, puede administrarse una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (en más de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg, previamente, durante o tras la inducción a la anestesia.

Para el tratamiento de NVPO tras una intervención quirúrgica en pacientes pediátricos sometidos a cirugía con anestesia general, se puede administrar una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (en más de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

No existen datos sobre el uso de ondansetrón en el tratamiento de vómitos post-operatorios en niños menores de 2 años.

Uso en pacientes ancianos

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

Ver también 4.2.3 “poblaciones especiales”.

4.2.3 Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere variar la dosis diaria, frecuencia de dosis o vía de administración.

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ondansetrón o a otro antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ (tales como granisetron, dolasetron), o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT₃.

Los acontecimientos respiratorios se deben tratar sintomáticamente y los médicos deben prestarles especial atención ya que son precursores de reacciones de hipersensibilidad.

En muy raras ocasiones y sobre todo con ondansetrón intravenoso, se han notificado cambios transitorios en el ECG como la prolongación del intervalo QT.

Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con alteraciones del ritmo cardíaco o de la conducción, en pacientes tratados con agentes antiarrítmicos o beta-adrenérgicos y en pacientes con alteraciones importantes de los electrolitos.

Debe evaluarse el beneficio/riesgo de prescribir ondansetrón a pacientes con una alteración previa del intervalo QT (ver 4.8).

Debido a que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser vigilados después de la administración.

La prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón, en pacientes sometidos a cirugía adenoamigdalárica, puede enmascarar un sangrado oculto. Por lo tanto, se debe hacer un seguimiento cuidadoso de estos pacientes tras recibir 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 los vómitos inducidos por la quimioterapia:

Al calcular la dosis en mg/kg y administrando tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se administra una sola dosis de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparada de estos dos regímenes diferentes de dosificación. Ensayos clínicos cruzados indican una eficacia similar para ambos regímenes - ver sección 5.1.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay evidencia alguna de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que comúnmente se administra. Estudios específicos señalan que no existe interacción farmacocinética cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol, alfentanil, morfina, lignocaina, propofol y tiopental.

Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a las múltiples enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición o actividad reducida de un enzima (por ejemplo, la deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y debería dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

Fenitoina, Carbamazepina y Rifampicina:

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

Tramadol:

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

El uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede producir una prolongación del intervalo QT adicional.

El uso concomitante de ondansetrón con medicamentos cardiotoxicos (por ejemplo, antraciclinas) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad de ondansetrón para su uso durante el embarazo. No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición en embarazo. La evaluación de estudios experimentales en animales no muestra efectos dañinos directos o indirectos con respecto al desarrollo del embrión o feto, el curso de la gestación y desarrollo peri y post-natal (ver sección 5.3).

No obstante, como los estudios realizados con animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la administración de ondansetrón durante el embarazo.

Lactancia:

Se ha demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales en periodo de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia que reciben ondansetrón no amamenten a sus hijos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ondansetrón no influye sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas a continuación por clase de órgano/sistema y frecuencia. Las frecuencias están definidas como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) y Muy raras ($<1/10.000$). Las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes generalmente fueron estimadas a partir de datos de ensayos clínicos. Se tuvo en cuenta la incidencia en el grupo placebo. Los eventos raros y muy raros generalmente se estimaron a partir de datos espontáneos de post-comercialización.

Las siguientes frecuencias se estiman en la dosis estándar recomendada de ondansetrón de acuerdo a la indicación y formulación.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: convulsiones y trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia)

Raras: mareo durante la administración intravenosa.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos transitorios de la visión (como visión borrosa) predominantemente durante la administración intravenosa rápida.

Muy raras: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, arritmias cardiacas, hipotensión y bradicardia

Muy raras: se han notificado cambios pasajeros en el ECG, incluyendo alargamiento del intervalo QT.

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de calor o rubor (sofocos),

Poco frecuentes: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento

Sensación de ardor local después de la inserción de supositorios.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Se han observado aumentos asintomáticos ocasionales en las pruebas de función hepática

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 quimioterápicos, incluyendo cisplatino. Algunos casos de ceguera transitoria fueron notificados de origen cortical.
3. Estos acontecimientos se observaron con frecuencia en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Población pediátrica

Los perfiles de acontecimientos adversos en niños y adolescentes fueron comparables a los observados en adultos.

4.9 Sobredosis

Síntomas y signos

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosis con ondansetrón; sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. 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 comunicado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento severo, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio. En todos los casos, los acontecimientos se resolvieron completamente.

Tratamiento

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

No se recomienda el uso de ipecacuana para tratar la sobredosis con ondansetrón ya que no es probable que los pacientes respondan, debido a la propia acción antiemética de ondansetrón.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos. Antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃).

Código ATC: A04A A01

Ondansetrón, es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5HT₃. No se conoce el modo exacto de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden causar liberación de 5HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse las vías aferentes vagales por medio de receptores 5HT₃. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales puede causar también una liberación de 5HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover la emesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el control de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5HT₃ sobre las neuronas situadas tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Periférico. No se conocen los mecanismos de acción de ondansetrón en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por agentes citotóxicos.

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

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática.

El papel de ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos no ha sido establecido por el momento.

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 doble ciego aleatorizado en 415 pacientes de 1 a 18 años. En los días de la administración de la quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón i.v. 5 mg/m² + ondansetrón 4 mg vía oral después de 8-12 h u ondansetrón 0,45 mg/kg i.v. + placebo vía oral después de 8-12 h. Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron jarabe de ondansetrón 4 mg dos veces al día durante 3 días. El control total de la emesis en el peor día de la quimioterapia fue del 49% (5 mg/m² i.v. + ondansetrón 4 mg por vía oral) y el 41% (0,45 mg/kg i.v. + placebo por vía oral).

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 438 pacientes de entre 1 y 17 años demostró, en el peor día, un control completo de la emesis de quimioterapia en el 73% de los pacientes cuando se administró ondansetrón por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/m² i.v. junto con 2-4

mg de dexametasona por vía oral, y en el 71% de los pacientes cuando se administró ondansetrón en forma de jarabe a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona por 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.

Se investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses en un estudio abierto, no comparativo, de un solo grupo. Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa, administrada durante 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y luego a las cuatro y ocho horas después de la primera dosis.

Se logró un control total de la emesis en el 56 % de los pacientes.

Otro ensayo clínico abierto, no comparativo de brazo único investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguido de dos dosis de 4 mg de ondansetrón para los niños menores de 12 años y 8 mg para los niños de edad ≥ 12 años (número total de niños de $n = 28$).

Se logró un control total de la emesis en el 42 % de los pacientes.

Prevención de las náuseas y vómitos post-operatorias

Se investigó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos post-operatorias 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 una intervención quirúrgica electiva bajo anestesia general y presentaban un estado ASA \leq III. Una dosis única de ondansetrón 0,1 mg/kg se administró en los cinco minutos siguientes a 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 recibieron 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 nauseas 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 nauseas	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 por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 30ng/ml aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de una dosis de 8 mg. Para dosis mayores de 8 mg, el aumento que se produce en la exposición sistémica del ondansetrón con relación a la dosis supera la proporcionalidad; esto puede reflejar una cierta reducción en el metabolismo de primer paso al administrarse dosis orales más altas. La biodisponibilidad, tras la administración oral, se ve ligeramente aumentada por la presencia de alimentos pero no se ve afectada por los antiácidos. Estudios en ancianos sanos voluntarios han mostrado unos ligeros pero clínicamente poco significativos aumentos de la biodisponibilidad (65%) y semivida (5 horas) de ondansetrón relacionados con la edad. Se ha observado que la disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la velocidad y magnitud de la absorción por vía oral y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

La disposición de ondansetrón tras la administración oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar, con una semivida de alrededor de 3 horas y un volumen de distribución en el estado estacionario de alrededor de 140 L. Se alcanza una exposición sistémica equivalente tras la administración IM e IV de ondansetrón.

Una perfusión intravenosa de 4 mg de ondansetrón administrada durante 5 minutos, da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 65 ng/ml. Tras la administración intramuscular de ondansetrón, se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 25 ng/ml a los 10 minutos de la inyección.

Ondansetrón no tiene una elevada unión a las proteínas plasmáticas (70-76%). Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples vías enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta inalterada en orina. La ausencia del enzima CYP2D6 (el polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto en la farmacocinética del ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón permanecen invariables en la administración de dosis repetidas.

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

Estudios con ancianos sanos voluntarios han mostrado unos ligeros aumentos relacionados con la edad de la biodisponibilidad oral (65%) y de la semivida (5 horas).

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

Población pediátrica

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

En los pacientes pediátricos de 1 a 4 meses (n=19) sometidos a una intervención quirúrgica, el aclaramiento normalizado por peso fue aproximadamente un 30% menor que en pacientes de 5 a 24 meses (n=22), pero comparable a los pacientes de 3 a 12 años. En la población de pacientes con edades entre 1 y 4 meses se notificó una semivida promedio de 6,7 horas frente a 2,9 horas para los pacientes con rangos de edad entre 5 y 24 meses y de 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes de 1 a 4 meses pueden explicarse en parte por un 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 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre los 3 y 12 años y sometidos a una intervención quirúrgica electiva con anestesia general, se redujeron los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución de ondansetrón en comparación con los valores de los pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de forma lineal con el peso y por 12 años, los valores se acercaron a los de los adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y volumen de distribución se normalizaron respecto al peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre las poblaciones de diferentes grupos de edad. El empleo de una dosis en función del peso compensa estos cambios y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

El análisis farmacocinético poblacional se realizó en 74 pacientes oncológicos pediátricos de 6 a 48 meses y en 41 pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de 1 a 24 meses después de la administración intravenosa de ondansetrón,

Basándose en los parámetros farmacocinéticos poblacionales de pacientes con edad comprendida entre 1 y 48 meses, la administración de la dosis de adultos (0.15 mg/kg por vía intravenosa cada 4 horas x 3 dosis) daría lugar a una exposición sistémica (AUC) comparable a la observada, a dosis similares, en pacientes pediátricos (de entre 5 y 24 meses) sometidos a una intervención quirúrgica y a la observada en pacientes oncológicos pediátricos (de 3 a 12 años). Esta exposición (AUC) es coherente con la relación exposición-eficacia descrita previamente en pacientes oncológicos pediátricos, que mostraron una tasa de respuesta del 50% al 90% con valores de AUC que van desde 170 hasta 250 ng.h/ml.

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 la de los 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 estudiados 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos pre-clínicos no revelaron un especial riesgo para los humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad potencial.

Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de las ratas; la relación leche/plasma fue de 5,2.

Ondansetrón en concentraciones submicromolares bloqueó canales de potasio HERG clonados del corazón humano. La relevancia clínica de este hallazgo no está clara.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidratado

Citrato sódico

Cloruro sódico

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en el apartado 6.6.

6.3 Periodo de validez

36 meses

Se ha demostrado estabilidad en uso química y física durante 7 días a 5°C y 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones antes del uso y el tiempo de conservación una vez abierto son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder de 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución/dilución (etc) tengan lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Para la condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas/diluídas ver apartado 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio ámbar Tipo I.

Estuches de cartón de 1,2, 5 ó 10 ampollas.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase

Tamaño: 2 ml, 4 ml

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Solución para un solo uso. Cualquier resto de solución debe ser desechado.

Antes del uso, se debe inspeccionar visualmente la solución. Sólo deben usarse aquellas soluciones transparentes y prácticamente libres de partículas.

Nota: Ondansetrón solución inyectable no debe esterilizarse en autoclave.

6.6.1. Compatibilidad con soluciones para perfusión

Ondansetrón solución inyectable sólo puede añadirse a las soluciones para perfusión que se recomienda:

Cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para perfusión

Glucosa 50 mg/ml (5%) solución para perfusión

Manitol 100 mg/ml (10%) solución para perfusión

Solución para perfusión Ringer

Cloruro potásico 3 mg/ml (0,3%) y cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) solución para perfusión

Cloruro potásico 3 mg/ml (0,3%) y glucosa 50 mg/ml (5%) solución para perfusión

Para mantener una buena práctica farmacéutica, las diluciones de Ondansetrón inyectable en fluidos intravenosos deben prepararse en el momento de la perfusión o bien almacenarse a 2-8°C durante un máximo de 24 horas antes de iniciar la administración.

Los estudios de compatibilidad se han llevado a cabo en bolsas de cloruro de polivinilo y con equipos de administración de cloruro de polivinilo. Se considera que el uso de bolsas de perfusión de polietileno o de botellas de vidrio Tipo I también conferirían una estabilidad adecuada. Las diluciones de ondansetrón en cloruro sódico 0,9% peso/volumen o en glucosa 5% peso/volumen han demostrado ser estables en jeringas de polipropileno. Se considera que Ondansetrón inyectable diluido en otros fluidos para perfusión compatibles también sería estable en jeringas de polipropileno.

6.6.2 Compatibilidad con otros medicamentos

Dexametasona-21-dihidrógenofosfato disódica:

Puede administrarse 20 mg de dexametasona sodio fosfato en forma de inyección intravenosa lenta durante 2-5 minutos a través de la Y del equipo de perfusión mientras se administra 8 ó 32 mg de ondansetrón diluido en 50-100 ml de un fluido de perfusión compatible (ver 6.6.1 “Compatibilidad con soluciones para perfusión”) durante aproximadamente 15 minutos.

Ondansetrón puede administrarse por perfusión intravenosa a razón de 1 mg/hora. Los siguientes medicamentos deben administrarse sólo a través de la Y de un equipo de perfusión con concentraciones de ondansetrón de 16 a 160 microgramos/ml (por ejemplo 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml respectivamente):

Cisplatino:

Concentraciones hasta 0,48 mg/ml (por ejemplo 240 mg en 500 ml) administradas durante 1-8 horas.

Carboplatino:

Concentraciones que no excedan el rango de 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (por ejemplo 90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml), administradas durante 10 minutos - 1 hora.

5-Fluorouracilo:

Concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (por ejemplo 2,4 g en 3 litros ó 400 mg en 500 ml) administradas a una velocidad de al menos 20 ml por hora (500 ml / 24 horas). Concentraciones más elevadas de 5-fluorouracilo pueden provocar la precipitación del ondansetrón. La perfusión de 5-fluorouracilo puede contener hasta 0,045% peso/volumen de cloruro de magnesio junto con otros excipientes compatibles.

Etopósido:

Concentraciones que no excedan el rango de 0,144 mg/ml a 0,250 mg/ml (por ejemplo 72 mg en 500 ml a 250 mg en un litro), administradas durante 30 min – 1 hora.

Ceftazidima:

Dosis en el rango de 250 mg a 2000 mg reconstituidas con agua para inyección según la recomendación del fabricante (por ejemplo 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima) y administradas en forma de bolo intravenoso aproximadamente durante 5 minutos.

Ciclofosfamida:

Dosis en el rango de 100 mg a 1 g, reconstituidas con agua para inyección, 5 ml por 100 mg de ciclofosfamida, según recomendación del fabricante y administradas en forma de bolo intravenoso aproximadamente durante 5 minutos.

Doxorrubicina:

Dosis en el rango de 10 a 100 mg reconstituídas con agua para inyección, 5 ml por 10 mg de doxorrubicina, según recomendación del fabricante y administrada en forma de bolo intravenoso durante aproximadamente 5 minutos.

Conservar en el envase original.

El medicamento, cuando se ha diluido hasta una solución de concentración 0,64 mg/ml y almacenado en los envases de plástico originales de los fluidos de perfusión, es estable durante 7 días almacenado a 25°C y a 5°C, en los envases originales de plástico de los fluidos de perfusión. Por lo tanto se recomienda un periodo de validez de 7 días cuando el producto se almacena entre 5°C y 25°C.

El medicamento, cuando se ha diluido hasta una solución de concentración 0,32 mg/ml y almacenado en los envases de plástico originales de los fluidos de perfusión, es estable durante 7 días almacenado a 25°C y a 5°C, en los envases originales de plástico de los fluidos de perfusión. Por lo tanto se recomienda un periodo de validez de 7 días cuando el producto se almacena entre 5°C y 25°C.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom 2-4, 5ª planta
08038 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2010