

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Mylan 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Ondansetrón Mylan 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón Mylan 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de ondansetrón (como ondansetrón hidrocloreuro dihidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 84,5 mg de lactosa monohidrato.

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

Ondansetrón Mylan 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ondansetrón (como ondansetrón hidrocloreuro dihidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 169,0 mg de lactosa monohidrato.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ondansetrón Mylan 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido amarillo pálido, redondo, biconvexo, recubierto con película, marcado en relieve con la identificación “41” en un lado.

Ondansetrón Mylan 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimido amarillo pálido, redondo, biconvexo, recubierto con película, marcado en relieve con la identificación “42” en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Ondansetrón Mylan 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).

Para el tratamiento de las NVPO establecidas, se recomienda la administración mediante inyección.

Población pediátrica

Ondansetrón Mylan está indicado en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños ≥ 6 meses.

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención y tratamiento de NVPO en niños a partir de 1 mes de edad, por tanto, se recomienda la administración mediante inyección intravenosa.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

Adultos

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con las dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La elección de la pauta posológica debe ser determinado por la gravedad de la emesis.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas:

Ondansetrón puede administrarse por vía oral o intravenosa.

Para la administración oral: una dosis de 8 mg tomada 1-2 horas antes del tratamiento, seguida de 8 mg cada 12 horas durante un periodo máximo de 5 días.

Quimioterapia altamente emetógena:

La dosis oral recomendada es de una única dosis de 24 mg tomados con 12 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía oral, 1 o 2 horas antes del tratamiento.

(Para recomendaciones específicas referentes a la forma de administración de la forma parenteral de ondansetrón, ver el correspondiente Resumen de las Características del Producto).

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con ondansetrón asociado con dexametasona, se puede continuar durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

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

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños ≥ 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. En estudios clínicos pediátricos, se administró ondansetrón por infusión intravenosa diluido en 25 ml a 50 ml de solución salina u otro fluido de infusión compatible y administrar en no menos de 15 minutos.

La dosificación en función del peso se traduce en dosis diarias totales mayores respecto a la dosificación basada en ASC (ver sección 4.4).

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 el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosificación según el área corporal ASC

Ondansetrón Mylan debe administrarse inmediatamente antes de recibir la quimioterapia en una dosis única de 5 mg/m² por vía intravenosa. La dosis única 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 total en un periodo de 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe sobrepasar la dosis de adulto de 32 mg.

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

| ASC | Día 1 ^(a, b) | Días 2-6 ^(b) |
|--|---|-----------------------------|
| <0.6 m ² | 5 mg/m ² IV más 2 mg vía oral tras 12 horas | 2 mg vía oral cada 12 horas |
| ≥0.6 m ² a ≤1,2 m ² | 5 mg/m ² IV más 4 mg vía oral tras 12 horas | 4 mg vía oral cada 12 horas |
| >1,2 m ² | 5 mg/m ² o 8 mg IV más 8 mg vía oral tras 12 horas | 8 mg vía oral cada 12 horas |

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

^b La dosis total en un periodo de 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe sobrepasar la dosis de adulto de 32 mg.

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 Mylan 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 a intervalos de 4 horas. La dosis total en un periodo de 24 horas (administrada en dosis divididas) 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).

Tabla 2: Posología según el peso en caso de quimioterapia – Niños ≥ 6 meses de edad y adolescentes

| Peso | Día 1 ^(a, b) | Días 2-6 ^(b) |
|--------|---|-----------------------------|
| ≤10 kg | Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas | 2 mg vía oral cada 12 horas |
| >10 kg | Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas | 4 mg vía oral cada 12 horas |

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

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

Pacientes de edad avanzada

No se requiere realizar modificaciones de la dosis administrada por vía oral ni de la frecuencia de administración.

Ver también la sección “Poblaciones especiales”.

Náuseas y vómitos post-operatorios

Adultos

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

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

Para la administración oral: una dosis única de 16 mg administrados una hora antes de la anestesia.

Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos (NVPO)

Se recomienda administración intravenosa.

Población pediátrica

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

Formulación oral:

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón por vía oral en la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios; para este uso se recomienda una inyección IV lenta (no menos de 30 segundos).

Inyección

Para la prevención de náuseas y vómitos post-operatorios en pacientes pediátricos sometidos a cirugía con anestesia general, ondansetrón puede ser administrado en 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 cirugía en pacientes pediátricos sometidos a una intervención 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 la prevención y el tratamiento de vómitos post-operatorios en niños menores de 2 años.

Pacientes de edad avanzada

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.

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.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a otro antagonista selectivo del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, granisetron, dolasetron).

Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

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.

Prolongación QT

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de una manera dosis dependiente (ver sección 5.1). Además, después de la comercialización, se han notificado casos de *Torsade de Pointes* en pacientes tratados con ondansetrón. Se debe evitar el uso de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón debe administrarse con precaución a los pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, o pacientes que estén tomando otros medicamentos que provoquen prolongación del intervalo QT o alteraciones electrolíticas.

Se debe corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Ha habido notificaciones post-comercialización describiendo a pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autónoma y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN)). Si el tratamiento concomitante con ondansetrón y otros fármacos está justificado clínicamente, se recomienda un seguimiento del paciente.

Al conocer 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.

En pacientes sometidos a cirugía adenoamigdal, la prevención de las náuseas y vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Consecuentemente, estos pacientes deben ser controlados cuidadosamente 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 (NVIQ):

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.

Excipiente con efecto conocido:

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

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 existen interacciones farmacocinéticas cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol, alfentanil, morfina, lidocaína, 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.

Se debe tener precaución cuando se administra ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o fármacos que causan alteraciones electrolíticas (ver sección 4.4).

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 como doxorubicina, daunorrubicina o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y los beta bloqueantes (como atenolol o timolol) pueden aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, ISRS y IRSN): Han habido notificaciones post-comercialización describiendo a pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autónoma y anormalidades neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los ISRS y los IRSN) (ver sección 4.4).

Apomorfina: En base en los informes de hipotensión profunda y pérdida de conocimiento cuando se administró ondansetrón con clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

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

Tramadol: Los datos obtenidos de estudios pequeños 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 muestran efectos dañinos, directos o indirectos, con respecto a la reproducción.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Prueba de embarazo

Debe realizarse una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con ondansetrón.

Lactancia

Hay información insuficiente sobre la excreción de ondansetrón/metabolitos en leche humana o de los efectos de ondansetrón en la producción de leche. Los datos toxicológicos/farmacológicos disponibles en animales muestran que ondansetrón/metabolitos se excreta en la leche (para más detalle, ver sección 5.3). No se puede descartar un posible riesgo en recién nacidos/infantes. No tomar ondansetrón durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de ondansetrón en la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ondansetrón no tiene efectos o bien son insignificantes sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

En las pruebas psicomotoras, ondansetrón no reduce el rendimiento ni causa sedación. A partir de los datos farmacológicos de ondansetrón no se esperan efectos perjudiciales en dichas actividades.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas están enumeradas a continuación por clase de órgano y 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. Las reacciones raras y muy raras 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.

| Reacciones adversas por Clasificación de órganos del sistema y frecuencia | |
|--|--|
| 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, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia) ¹ . |
| Raras | Mareo durante la administración intravenosa rápida. |
| Trastornos oculares | |
| Raras | Trastornos visuales transitorios (como visión borrosa) predominantemente durante la administración intravenosa. |
| Muy raras | Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa ² . |
| Trastornos cardíacos | |
| Poco frecuentes | Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia. |
| Raras | Prolongación QTc (incluyendo <i>Torsade de Pointes</i>) |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes | Sensación de calor o rubor (sofocos) |
| Poco frecuentes | Hipotensión |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Poco frecuentes | Hipo |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes | Estreñimiento |

| | |
|--|--|
| Trastornos hepatobiliares | |
| Poco frecuentes | Se ha observado aumentos asintomáticos ocasionales en las pruebas de función hepática ³ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy raros | Erupción cutánea tóxica, incluyendo necrolisis epidérmica tóxica |

¹. Observadas 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 había recibido agentes quimioterápicos, incluyendo cisplatino. Algunos casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Existe escasa experiencia en sobredosis con 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 comunicado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. Se recomienda la monitorización del ECG en los casos de sobredosis.

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.

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.

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 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

Mecanismo de acción

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.

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.

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.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)

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 (S3AB3006). 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). Tras 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 ensayo clínico (S3AB4003) 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
- 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. No hubo diferencias en la incidencia o naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

Se investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses en un estudio abierto, no comparativo, de un solo grupo (S3A4032). 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 (S3A239) 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 \geq 12 años (número total de niños de n = 28 niños). Se logró un control total de la emesis en el 42 % de los pacientes.

Prevención de las náuseas y vómitos post-operatorias (NVPO)

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 \geq 44 semanas, peso \geq 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 han realizado cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo en 1469 pacientes (niños y niñas de 2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tanto dosis intravenosas únicas de ondansetrón (0,1 mg/kg en pacientes pediátricos que pesen 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos que pesen más de 40 kg, número de pacientes = 735) como placebo (número de pacientes = 734). El fármaco en estudio se administró durante al menos 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 se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Prevención y tratamiento de NVPO en Pacientes Pediátricos – Respuesta al tratamiento tras 24 horas.

| Estudio | Punto final | Ondansetrón % | Placebo % | Valor p |
|----------------|--------------------|----------------------|------------------|----------------|
| 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 nauseas | 60 | 47 | 0,004 |

CR = sin episodios eméticos, de rescate o de retirada.

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 30 ng/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 media en hombres sanos, tras la administración por vía oral de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55 % al 60 %. La biodisponibilidad tras la administración por vía oral se ve ligeramente aumentada por la presencia de alimentos, pero no se ve afectada por los antiácidos.

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.

Poblaciones de pacientes especiales

Género

La disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la tasa y velocidad de absorción por vía oral y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

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 se normalizaron los valores de aclaramiento y volumen de distribución 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 428 sujetos (pacientes oncológicos, pacientes sometidos a una intervención quirúrgica y voluntarios sanos) de 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 dosificación oral o intravenosa en niños y adolescentes fue comparable a la de los adultos, con la excepción de los lactantes con edades comprendidas entre 1 y 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 con la excepción de los lactantes de entre 1 y 4 meses de edad.

Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionada con la edad en lactantes de 1 a 4 meses o simplemente una variabilidad inherente debida al bajo número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Ya que los pacientes menores de 6 meses recibirán solo una dosis única en NVPO, no es probable que sea clínicamente relevante una disminución del aclaramiento.

Pacientes de edad avanzada

Los primeros estudios de fase I en voluntarios ancianos sanos mostraron una ligera disminución, relacionada con la edad, del aclaramiento y un aumento de la vida media de ondansetrón. Sin embargo, una amplia variabilidad interindividual dio lugar a una considerable superposición de los parámetros farmacocinéticos entre jóvenes (<65 años de edad) y adultos mayores (≥ 65 años de edad) y no se observaron diferencias generales sobre la seguridad o eficacia entre pacientes con cáncer jóvenes y de edad avanzada inscritos en los ensayos clínicos CINV para la recomendación de una dosis diferente para las personas mayores.

En base a las concentraciones plasmáticas de ondansetrón más recientes y modelos de exposición-respuesta, se predice un mayor efecto en QTcF en pacientes ≥ 75 años de edad en comparación con los adultos jóvenes. Se proporciona información sobre la dosificación específica a los pacientes mayores de 65 años de edad y más de 75 años de edad para la administración intravenosa.

Insuficiencia renal

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.

Insuficiencia hepática

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 presistémico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio con canales iónicos cardíacos humanos clonados ha demostrado que ondansetrón a concentraciones clínicamente relevantes tiene la capacidad de 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 (ver sección 5.1 Prolongación del intervalo QT).

En estudios en ratas y conejos en desarrollo embrionario, los animales gestantes recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día y 30 mg/kg/día, respectivamente, durante el periodo de organogénesis. Con la excepción de una ligera disminución en la ganancia de peso materno en los conejos, no hubo efectos significativos de ondansetrón en los animales gestantes ni en el desarrollo de las crías. A las dosis de 15 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejos, la dosis materna es, respectivamente, aproximadamente de 6 a 24 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos de 24 mg/día basada en el área de superficie corporal. En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre y posnatal, las ratas gestantes recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día desde el Día 17 de embarazo hasta el Día 21 de la camada. Con la excepción de una ligera reducción en la ganancia de peso materno, no hubo efectos en las ratas gestantes ni en el desarrollo pre y posnatal de las crías, incluyendo la capacidad reproductiva de la generación F1 apareada. A la dosis de 15 mg/kg/día, la dosis materna fue aproximadamente 6 veces la dosis máxima oral recomendada de 24 mg/día basado en ASC.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina (E460)

Almidón pregelatinizado de maíz

Estearato de magnesio (E470B)

Recubrimiento

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol (E1520)

Mono-oleato de sorbitán (E494)

Ácido sórbico (E200)

Vainillina

Amarillo de quinoleína (E104)

Hidroxipropilcelulosa (E463)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/lámina de aluminio conteniendo 3, 6, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 200, 300 y 500 comprimidos.

(Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase)

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No existen requerimientos especiales.

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

Mylan Pharmaceuticals, S.L.

C/ Plom, 2-4, 5ª planta

08038 - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ondansetrón Mylan 4 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 68215

Ondansetrón Mylan 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 68209

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

Fecha de la primera autorización: 28/noviembre/2006

Fecha de la última renovación: 12/agosto/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2020