

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Normon 4 mg Comprimidos recubiertos con película EFG.
Ondansetrón Normon 8 mg Comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Ondansetrón Normon 8 mg contiene 8 mg de ondansetrón como ondansetrón dihidrato de hidrocloreuro.

Cada comprimido de Ondansetrón NORMON 4 mg contiene 4 mg de ondansetrón como ondansetrón dihidrato de hidrocloreuro.

Excipiente (s) con efecto conocido

Cada comprimido de Ondansetrón Normon 4 mg contiene 0,078 mg de lactosa.

Cada comprimido de Ondansetrón Normon 8 mg contiene 0,156 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido de color amarillo, alargado, biconvexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

Población pediátrica

Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños a partir de 6 meses.

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 en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, en niños a partir de 1 mes de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Ondansetrón comprimidos se administra por vía oral.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV)

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.

Adultos

Quimioterapia y radioterapia emetógenas:

Se recomienda usar una dosis de 8 mg por vía oral, 1-2 horas antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia, seguida de 8 mg administrados por vía oral 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, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 6 meses y adolescentes

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en base a la superficie corporal o al peso – ver a continuación. Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Cálculo de dosis por superficie corporal:

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

La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días (ver a continuación la Tabla 1). La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

Tabla 1: Dosis por superficie corporal, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia - Niños ≥ 6 meses y adolescentes

<i>Superficie corporal</i>	<i>Día 1^(a,b)</i>	<i>Días 2-6^(b)</i>
<i><0,6 m²</i>	<i>5 mg/m² vía intravenosa más 2 mg vía oral después de 12 horas</i>	<i>2 mg vía oral cada 12 horas^(c)</i>
<i>$\geq 0,6 m^2$</i>	<i>5 mg/m² vía intravenosa más 4 mg vía oral después de 12 horas</i>	<i>4 mg vía oral, cada 12 horas^(c)</i>

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse con los comprimidos de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos comprimidos iguales.

Cálculo de dosis por peso corporal:

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

Deben administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días (ver a continuación la Tabla 2).

Tabla 2: Dosis por peso, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (Niños ≥ 6 meses 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 ^(c)
>10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	4 mg vía oral, cada 12 horas ^(c)

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse con los comprimidos de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos comprimidos iguales.

Pacientes de edad avanzada

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

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 severa de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

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, pues, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos

Para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados una hora antes de la anestesia.

Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda la administración de ondansetrón inyectable (ver ficha técnica de ondansetrón solución inyectable).

Población pediátrica

Náuseas y vómitos postoperatorios en niños ≥ 1 mes y adolescentes

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios; se recomienda una inyección lenta por vía intravenosa (ver ficha técnica de ondansetrón solución inyectable).

No hay datos del uso de ondansetrón en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños menores de 2 años.

Pacientes de edad avanzada

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

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 por vía intravenosa u oral.

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, pues, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Forma de administración

Ondansetrón Normon comprimidos se administra por vía oral. Los comprimidos se tragan enteros con un poco de agua.

4.3. Contraindicaciones

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

En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con apomorfina hidrocloreto, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han tenido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5HT₃.

Los acontecimientos respiratorios deben tratarse sintomáticamente y los médicos deben poner especial atención en los mismos, como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver sección 5.1). Por otro lado, se han notificado casos postcomercialización de Torsade de Pointes en pacientes que tomaron ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón debe ser administrado con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con alteraciones electrolíticas, fallo cardíaco

congestivo, bradiarritmias o pacientes que estén tomando otros fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT o alteraciones electrolíticas.

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.

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

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Si el tratamiento concomitante de ondansetrón con medicamentos serotoninérgicos está justificado clínicamente, se recomienda monitorizar a los pacientes.

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

En pacientes que se han sometido a una adenoamigdalectomía, la prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón podría enmascarar una hemorragia oculta. Por ello, dichos pacientes deben ser monitorizados con cuidado tras recibir ondansetrón.

En pacientes que se han sometido a una adenoamigdalectomía, la prevención de las náuseas y vómitos con ondansetrón podría enmascarar una hemorragia oculta. Por ello, dichos pacientes deben ser monitorizados con cuidado tras recibir ondansetrón.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón junto con quimioterapia hepatotóxica, deben ser vigilados para controlar cualquier alteración de la función hepática.

Vómitos y náuseas inducidas por quimioterapia: Cuando se calcula la dosis en mg/kg de peso corporal y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será más alta que si se administra una dosis única de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos. La comparación entre ensayos indica una eficacia similar de ambos regímenes – ver sección 5.1.

Advertencias sobre excipientes

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.

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 coadministra. Estudios específicos señalan que no existe interacción cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la gran cantidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición o actividad reducida de una enzima (por ejemplo, la deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y debe 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 coadministra ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o fármacos que causan alteraciones electrolíticas (ver sección 4.4).

Apomorfina

En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con apomorfina hidrocloreto, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina

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

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

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 provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con fármacos cardiotoxicos (por ej. antraciclinas) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que Ondansetrón Normon puede causar daño en el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres en edad fértil sexualmente activas usen un método anticonceptivo eficaz (método que dé como resultado tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con Ondansetrón Normon y dos días después de interrumpir el tratamiento con Ondansetrón Normon.

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 de reproducción en ratas y conejos no mostraron evidencia de daño al feto cuando se administró ondansetrón durante la organogénesis a dosis de aproximadamente 6 y 24 veces

respectivamente la dosis oral humana máxima recomendada de 24 mg/día, calculado sobre la superficie corporal.

Los datos de seguridad de ondansetrón durante el embarazo son limitados y los hallazgos de los estudios fármaco epidemiológicos disponibles son inconsistentes.

Los informes postcomercialización describen casos de malformaciones congénitas con el uso de Ondansetrón durante el embarazo; sin embargo, los informes son insuficientes para establecer una relación causal.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Ondansetrón Normon se excreta por la leche materna. No hay datos de reacciones adversas en lactantes o efectos en la producción de leche materna. Sin embargo, 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 no amamenten a sus niños si están tomando ondansetrón.

Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

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.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se han clasificado por órgano, sistemas y frecuencias. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$), $< 1/100$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes a poco frecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos post-comercialización.

Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis recomendadas estándar de ondansetrón, de acuerdo con la indicación y formulación.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia. Puede producir sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT₃.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculogíras y discinesia)⁽¹⁾.

Raras: vértigo, de manera predominante durante la administración intravenosa rápida.

Trastornos oculares

Raras: alteraciones visuales transitorias (por ejemplo, visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.

Muy raras: ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa⁽²⁾.

Trastornos cardíacos

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

Raras: prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

Frecuencia no conocida: isquemia miocárdica (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de enrojecimiento o calor.

Poco frecuentes: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: aumentos asintomáticos 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) Observado sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes.

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

(3) Estas reacciones se observaron frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Población pediátrica

El perfil de acontecimientos adversos en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones alérgicas

Es importante notificar sospechas de reacciones alérgicas 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 las reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosificación con ondansetrón, sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. Las manifestaciones de sobredosificación que se han notificado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión (y desfallecimiento) y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio. En todos los casos, los acontecimientos se resolvieron completamente.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis dependiente. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento del electrocardiograma.

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 sobredosificación, se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.

No se recomienda la administración de ipecacuana para tratar la sobredosis con ondansetrón ya que no es probable que los pacientes respondan, debido a la 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: A04AA01.

Mecanismo de acción

Ondansetrón, es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor 5HT₃. No se conoce su modo preciso de acción en el control de náuseas y vómitos.

Los agentes quimioterapéuticos y de radioterapia pueden causar la liberación de 5HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5HT₃ de las vías aferentes vagales.

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, situada en el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover émesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto del ondansetrón en el mecanismo de la náusea y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores de 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.

Efectos farmacodinámicos

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática.

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

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, en 415 pacientes entre 1 y 18 años (S3AB3006) se evaluó la eficacia de ondansetrón en el control de emesis y náuseas inducidos por quimioterapia. En los días de la quimioterapia los pacientes recibieron 5 mg/m² de ondansetrón por vía intravenosa más 4 mg de ondansetrón por vía oral tras 8-12 horas u 0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa más placebo administrado por vía oral 8-12 horas después. Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón por vía oral, dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia fue del 49% (5 mg/m² intravenoso + ondansetrón 4 mg oral) y 41% (0,45 mg/kg intravenoso + placebo oral). Tras la administración de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón por vía oral dos veces al día durante 3 días.

Un ensayo clínico doble-cego, aleatorizado y controlado por placebo (S3AB4003), en 438 pacientes de entre 1 y 17 años, demostró control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia en:

- 73% de los pacientes que recibieron ondansetrón intravenoso a una dosis de 5 mg/m², junto con 2-4 mg de dexametasona oral.
- 71% de los pacientes que recibieron ondansetrón por vía oral a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona oral en los días de quimioterapia.

Tras la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón por vía oral 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 evaluó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades entre 6 y 48 meses en un ensayo abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg/kg de ondansetrón, administrado 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y a las 4 horas y 8 horas después de la primera dosis. Se alcanzó el control total de la emesis en el 56% de los pacientes.

En otro ensayo clínico abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A239) se evaluó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguida de dos dosis orales de 4 mg de ondansetrón para niños menores de 12 años y 8 mg para niños ≥12 años (número total de niños n=28). El control total de la emesis se alcanzó en el 42% de los pacientes.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Se evaluó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en 670 niños de edades entre 1 y 24 meses (edad post-fecundación ≥44 semanas, peso ≥3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado ≤III según la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists). Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de pacientes que experimentó al menos un episodio de vómitos durante el periodo de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor en el grupo de pacientes con placebo que para los pacientes que recibieron ondansetrón (28% vs. 11%; p<0,0001).

Se han realizado cuatro estudios doble-cego, controlados por placebo en 1.469 pacientes, (niños y niñas de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa (0,1 mg/kg en pacientes pediátricos de 40 kg de peso o menos; 4 mg en pacientes pediátricos de más de 40 kg de peso; número de pacientes=735) o a 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 más eficaz en la prevención de náuseas y vómitos que el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevención y tratamiento de NVPO en pacientes pediátricos –Respuesta al tratamiento a las 24 horas

Estudio	Variable	Ondansetrón (%)	Placebo (%)	Valor de p
---------	----------	-----------------	-------------	------------

S3A380	RC	68	39	≤0.001
S3GT09	RC	61	35	≤0.001
S3S381	RC	53	17	≤0.001
S3GT11	No náusea	64	51	0,004
S3GT11	No emesis	60	47	0,004

RC= Respuesta completa (no episodios eméticos, rescate o retirada)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Las concentraciones plásmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la dosis. Con respecto a dosis superiores a 8 mg, el incremento 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 de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55% al 60%.

La biodisponibilidad se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos, pero no así por los antiácidos.

Distribución

La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vías oral, intramuscular e intravenosa es similar, con una semivida de eliminación de unas 3 horas y un volumen de distribución en equilibrio de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetrón por las vías intramuscular e intravenosa es equivalente. Ondansetrón no se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (70-76 %).

Eliminación

Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La ausencia de la enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida.

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a una intervención quirúrgica, el aclaramiento normalizado a su peso fue aproximadamente un 30% más lento que en pacientes entre 5 y 24 meses (n = 22) pero comparable a los pacientes de 3 a 12 años. La semivida que se comunicó en la población de pacientes de 1 a 4 meses fue de una media de 6,7 horas, comparada con 2,9 horas en pacientes de 5 a 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 el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución para fármacos solubles en agua, como 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 siguiendo una moda lineal con el peso y hasta los 12 años de edad, los valores se

fueron aproximando a los de adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y volumen de distribución se normalizaron por peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre los diferentes grupos de edad. El empleo de una dosis en función del peso compensa estos cambios relacionados con la edad y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis farmacocinético de la población tras la administración intravenosa de ondansetrón en 428 personas (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años. Basándose en este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón tras la administración oral o intravenosa en niños y adolescentes fue comparable a la de adultos, con la excepción de lactantes de 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 lactantes de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en lactantes de 1 a 4 meses o simplemente es inherente a la variabilidad debida al bajo número de personas estudiadas en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirán una dosis única en náuseas y vómitos postoperatorios, no se espera que un aclaramiento disminuido sea clínicamente relevante.

Pacientes 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. Sin embargo, a pesar de la amplia variabilidad entre 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 la ficha técnica de ondansetrón solución inyectable, sección 4.2- Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia- pacientes de edad avanzada).

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).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 – 60ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución están reducidos, 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 (evaluados en el periodo entre diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma tras la administración intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, 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

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.

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 (ver sección 5.1 Prolongación del intervalo QT).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado (sin gluten), lactosa, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E-171) y óxido de hierro amarillo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en su envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ondansetrón Normon se acondiciona en blisters aluminio/PVC blanco.

Ondansetrón Normon 4 mg Comprimidos recubiertos con película: 6, 15 y 500 (envase clínico) comprimidos recubiertos con película.

Ondansetrón Normon 8 mg Comprimidos recubiertos con película: 6, 15 y 500 (envase clínico) comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización: 02/noviembre/2007

Fecha de la última renovación: 02/noviembre/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022