FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón B. Braun 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene:
Ondansetrón hidrocloruro dihidrato equivalente a 2 mg de ondansetrón.
Cada ampolla con 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón.
Cada ampolla con 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón.

Excipiente(s) con efecto conocido:
1 ml de solución inyectable contiene 3,34 mg de sodio como citrato de sodio dihidratado y cloruro de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución acuosa transparente e incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) y por radioterapia (NVIR) citotóxicas.
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

- Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños a partir de 6 meses
- Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO) en niños a partir de 1 mes.

4.2. Posología y forma de administración

Ondansetrón está disponible para su uso por vía oral, parenteral y rectal a fin de permitir flexibilidad en la vía de administración y en la posología. Sin embargo, este producto es solamente para su administración por vía intravenosa o intramuscular.

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según las dosis y las combinaciones de las pautas de quimioterapia y radioterapia empleadas. La selección de la pauta posológica deberá establecerse según la gravedad de la exposición al emetógeno.

Adultos

El rango de dosis de ondansetrón solución inyectable es de 8-32 mg al día, y deberá seleccionarse tal como se muestra a continuación:

- Quimioterapia y radioterapia emetógenas

La dosis intravenosa o intramuscular recomendada de ondansetrón es 8 mg administrados como inyección lenta durante almenos 30 segundos o como perfusión intravenosa de corta duración durante 15 minutos, inmediatamente antes del tratamiento.

El tratamiento oral o rectal se recomienda para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

- Quimioterapia altamente emetógena

Se ha comprobado que ondansetrón es igualmente eficaz en las siguientes pautas posológicas intravenosas o intramusculares en las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Ondansetrón puede administrarse como una dosis única de 8 mg, por inyección intravenosa o intramuscular lenta, inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Las dosis superiores a 8 mg y hasta de un máximo de 16 mg de ondansetrón, solamente deben diluirse en 50 o-100 ml de una solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 % p/v) o en otra solución compatible para la perfusión (para consultar la compatibilidad de las soluciones para perfusión, ver sección 6.6) y solo deben perfundirse durante almenos 15 minutos. No debe administrarse una dosis única superior a 16 mg debido al aumento del riesgo de la prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).
- Para el tratamiento de quimioterapias altamente emetógenas, puede administrarse una dosis de 8 mg de ondansetrón por inyección intravenosa lenta durante almenos 30 segundos o por inyección intramuscular, o como perfusión intravenosa de corta duración, durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis intravenosas o intramusculares adicionales de 8 mg, espaciadas durante al menos cuatro horas.

La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia altamente emetógena puede potenciarse por la adición de una dosis única por vía intravenosa de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrado antes de la quimioterapia.

Se recomienda el tratamiento oral o rectal para proteger contra la emesis retardada o prolongada después de las 24 primeras horas.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños mayores de 6 meses y adolescentes

La dosis puede calcularse en base al área de superficie corporal o peso (ver abajo). En estudios clínicos en pacientes pediátricos, se administró ondansetrón mediante perfusión intravenosa diluida en 25 a 50 ml de solución salina o en otra solución compatible para la perfusión (para consultar las instrucciones de empleo y manipulación, ver sección 6.6) y realizar la perfusión durante no menos de 15 minutos. La dosis en base al peso corporal usando la dosis diaria total más elevada, comparada con la dosis en base a el área de superficie corporal (sección 4.4 y 5.1).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La solución inyectable de ondansetrón debe ser diluida en glucosa 5% o en cloruro de sodio 0,9% o en otra solución para perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrada por vía intravenosa no más de 15 minutos.
No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos retrasados o prolongados inducidos por quimioterapia en niños. No hay datos de ensayos clínicos controlados para el uso de ondansetrón para las náuseas y los vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosis por área de superficie corporal:
Ondansetron debe ser administrado inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 5 mg/m^2. La dosis intravenosa no debe exceder 8 mg. Las dosis orales se pueden administrar 12 horas más tarde y pueden continuar hasta 5 días (Tabla 1).

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

Tabla 1. Dosis por área de superficie corporal para quimioterapia – Niños mayores de 6 meses y adolescentes

Área superficie corporal	Día 1 [a,b]	Días 2-6[b]
<0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. más 1 mg vía oral líquido después de 12 horas	2 mg vía oral líquido cada 12 horas
≥0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. más 4 mg vía oral líquido o comprimidos después de 12 horas	4 mg vía oral líquido o comprimidos cada 12 horas
≥1,2 m^2	5 mg/m^2 i.v. más 8 mg vía oral líquido o comprimidos después de 12 horas	8 mg vía oral líquido o comprimidos cada 12 horas

a. La dosis intravenosa no debe exceder 8 mg
b. La dosis total diaria no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg

Dosis por peso corporal:
Resultados de la dosis en base al peso corporal usando la dosis diaria total más elevada, comparada con la dosis en base a el área de superficie corporal (sección 4.4 y 5.1).

Ondansetron debe ser administrado inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder 8 mg. Se pueden administrar dos dosis intravenosas adicionales en intervalos de 4 horas. La dosis total diaria no debe exceder la dosis en adultos de 32 mg.
Las dosis orales se pueden administrar 12 horas más tarde y pueden continuar hasta 5 días (Tabla 2).

Tabla 2. Dosis por peso corporal para quimioterapia – Niños mayores de 6 meses y adolescentes

Peso	**Día 1 [a,b]**	**Días 2-6[b]**
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	2 mg vía oral líquido cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg vía oral líquido o comprimidos cada 12 horas

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

a. La dosis intravenosa no debe exceder 8 mg
b. La dosis total diaria no debe exceder la dosis adulta 32 mg

Pacientes de edad avanzada

Todas las dosis deben diluirse en 50-100 ml de solución salina o en otra solución compatible para la perfusión (ver sección 6.6) y perfundirse durante no menos de 15 minutos.
En pacientes de 65 a 74 años de edad, puede seguirse la pauta posológica para los adultos.
En pacientes a partir de 75 años de edad, la dosis intravenosa inicial no debe exceder los 8 mg. La dosis inicial de 8 mg puede ir seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg, administradas en espacios no menores de cuatro horas (ver sección 5.2). Véase también «Poblaciones especiales».

Náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO)
Adultos
Prevención de las náuseas y vómitos posoperatorios
Para la prevención de las náuseas y vómitos posoperatorios, la dosis recomendada de la inyección de ondansetrón es una dosis única de 4 mg por vía intramuscular o intravenosa lenta, administrada durante la inducción de la anestesia.

Tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios establecidos
Para el tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios establecidos, se recomienda una dosis única de 4 mg, administrada por inyección intravenosa lenta o intramuscular.

Población pediátrica: niños a partir de 1 mes y adolescentes
- Prevención de las náuseas y vómitos posoperatorios

Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes pediátricos sometidos a un proceso quirúrgico bajo anestesia general, debe administrarse una única dosis por inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg antes o después de la inducción de la anestesia.

- Prevención de las náuseas y vómitos posoperatorios tras un procedimiento quirúrgico

Para el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general en pacientes pediátricos, debe administrarse una única dosis por inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg antes o después de la inducción de la anestesia.

Personas de edad avanzada
Hay experiencia limitada en el empleo de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios en personas de edad avanzada. Sin embargo, el ondansetrón es bien tolerado por los pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

Véase también «Poblaciones especiales».

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal
No se requiere ninguna modificación ninguna modificación de la posología, la frecuencia de la posología o la vía de administración.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes con insuficiencia hepática
En los pacientes con una alteración moderada o grave de la función hepática, el aclaramiento del ondansetrón está reducido significativamente y la semivida sérica está prolongada significativamente. En estos pacientes, no deberá sobrepasarse una dosis total diaria de 8 mg.

Pacientes con metabolismo deficiente de la esparteína y la debrisoquina
La semivida de eliminación de ondansetrón no está alterada en los pacientes clasificados como metabolizadores deficientes de la esparteína y la debrisoquina. En consecuencia, en estos pacientes, la administración de dosis repetidas dará unos niveles de exposición al fármaco que no son diferentes a los de la población general. No se requiere ninguna modificación de la dosificación diaria ni de la frecuencia de la dosificación.

Forma de administración

Vía intravenosa o intramuscular
Para la inyección intravenosa o intramuscular, o para la perfusión intravenosa después de su dilución.
Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ondansetrón o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores de la 5-HT_3.

Como es conocido que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se monitorizará a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de la administración.
Los acontecimientos respiratorios deben tratarse de forma sintomática y los médicos deben prestarles especial atención como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis (ver Farmacología clínica). Además, se han informado casos de *Torsade de pointes* en pacientes que utilizan ondansetrón. Evitar el uso de ondansetrón en los pacientes con el síndrome del segmento QT prolongado congénito.

Ondansetrón debe administrarse con precaución en los pacientes que pueden desarrollar intervalos QTc prolongados, incluidos los pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarrítmias o en pacientes que toman otros medicamentos que conducen a la prolongación del intervalo QT o a anomalías electrolíticas. Ver sección 4.5.

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

La hipocaliemia y la hipomagnesemia deben corregirse antes de la administración de ondansetrón.

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han tenido informes de farmacovigilancia que describen a pacientes con el síndrome serotoninérgico (que incluye alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluidos los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (IRSS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de ondansetrón con otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda la observación apropiada del paciente.
En los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica adenoamigdaliana, la prevención de las náuseas y los vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Por lo tanto, deberá hacerse un seguimiento estrecho de estos pacientes después de administrar ondansetrón.

Población pediátrica
Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón con agentes hepatotóxicos quimioterápicos deberían ser monitorizados para controlar la función hepática dañada.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia
Cuando se calcula la dosis en mg/kg y se administran tres dosis en intervalos de 4 horas, la dosis total diaria será más alta que la administración de una única dosis de 5 mg/ m^2 seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos tipos de regímenes de dosis. Cuando se comparan ensayos cruzados se demuestra una eficacia similar de ambos tipos de regímenes (ver sección 5.1).

Este medicamento contiene 3,34 mg de sodio por mililitro equivalente al 0,2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay pruebas de que ondansetrón induzca ni inhiba el metabolismo de otros fármacos que se administran habitualmente de manera concomitante. Algunos estudios específicos han demostrado que ondansetrón no interacciona con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol (metabolismo), morfina, lignocaín,a propofol o tiopental.

Tramadol
Tramadol ejerce sus efectos analgéticos a través de un mecanismo dependiente de la serotonina. Puesto que ondansetrón es un antagonista de los receptores 5HT3, se sospecha de un efecto sobre el potencial analgético.
Los datos adicionales de estudios pequeños indican que el ondansetrón puede reducir el efecto analgésico del tramadol.

Fármacos que inhiben al citrocromo P450:
El ondansetrón es metabolizado por varias enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición enzimática o reducción de la actividad de una enzima (por ejemplo, deficiencia genética de CYP2D6) es compensada normalmente por otras enzimas y deberá producir un cambio escaso o no significativo en el aclaramiento total de ondansetrón o en los requisitos de dosis.

Inductores de CYP3A4:

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), el aclaramiento oral de ondansetrón aumentó y las concentraciones sanguíneas de ondansetrón disminuyeron.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT, p. ej.,. antraciclinas)
El uso de ondansetrón con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede resultar en una prolongación aún mayor de dicho intervalo. El uso concomitante de ondansetrón con medicamentos cardiotóxicos (por ejemplo, antraciclinas como doxorrubicina, daunorrubicina, o traastuzumab), antibióticos (como eritromicina o ketoconazol), aintiarrímicos (como amiodarona) y beta bloqueadores (como atenolol o timolol) puede incrementar el riesgo de arritmias (sección 4.4).

Fármacos serotoninérgicos (incluidos IRSS y IRSN)
Se han tenido informes de farmacovigilancia que describen a pacientes con el síndrome serotoninérgico (que incluye alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluidos los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (IRSS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

Apomorfina
A partir de los informes de hipotensión profusa y pérdida de conciencia cuando se administraba ondansetrón con hidrocloruro de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

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 cardiacas muestran resultados contradictorios.
Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.
No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Los ensayos han demostrado que el ondansetrón pasa a la leche de los animales en periodo de lactancia (véase la sección 5.3). Por lo tanto, se recomienda que las madres que reciben ondansetrón no amamanten a sus hijos.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En las pruebas psicomotoras, ondansetrón no afecta el desempeño ni ocasiona sedación. No se predicen efectos perjudiciales sobre tales actividades debido a la farmacología de ondansetrón.

Por lo tanto, ondansetrón, a una dosis de 2 mg/ml, no tiene ningún efecto o tiene unos efectos despreciables en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se emplea la siguiente terminología de frecuencias:
Muy frecuentes: (≥1/10)
Frecuentes: (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a <1/100)
Raras: ≥1/10.000 a <1/1.000)
Muy raras: (<1/10.000)
Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se han determinado a partir de datos obtenidos de ensayos clínicos realizados con el medicamento innovador. En estos, se consideró la incidencia del placebo. Las reacciones adversas raras y muy raras se han determinado generalmente a partir de datos de farmacovigilancia espontáneos obtenidos con el medicamento innovador.

Las siguientes frecuencias se han estimado con las dosis estándares recomendadas de ondansetrón.
Trastornos del sistema inmunológico
Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, a veces graves, incluida la anafilaxis. Las reacciones anafilácticas pueden ser mortales.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Dolor de cabeza.
Poco frecuentes: Se han observado trastornos de movimientos involuntarios como reacciones extrapiramidales, por ejemplo crisis oculógiras o reacciones distónicas, sin pruebas definitivas de secuelas clínicas persistentes, y crisis convulsivas (p. ej. espasmos epilépticos), aunque ningún mecanismo farmacológico conocido puede explicar que el ondansetrón cause estos efectos.
Raras: Mareos durante la administración intravenosa rápida

Trastornos psiquiátricos
Muy raras: Depresión

Trastornos oculares
Raras: Trastornos visuales transitorios (ej. visión borrosa), predominantemente durante la administración intravenosa rápida.
Muy raras: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa. La mayoría de los casos de ceguera informados se resolvieron en el plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapéuticos, incluyendo cisplatino. Se informó dealgunos casos de ceguera transitoria de origen cortical.

Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: Dolor precordial, con o sin depresión del segmento ST, arritmias cardíacas, hipotensión y bradicardia. Las arritmias cardíacas pueden ser mortales en casos individuales.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raros: Prolongación del intervalo QT (que incluye *Torsade de Pointes*).
Frecuencia no conocida: Isquemia miocárdica (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares
Frecuentes: Sensaciones de sofocos o calor.
Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Se sabe que el ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito del intestino grueso, y puede causar estreñimiento en algunos pacientes.

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: Se han observado aumentos asintomáticos de las pruebas de función hepática. Estas reacciones se observaron con mayor frecuencia en los pacientes que recibían quimioterapia con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad alrededor del lugar de inyección (por ejemplo, erupción, urticaria, prurito).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Reacciones locales en el lugar de inyección IV.

Población pediátrica
El perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes es comparable al de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9. Sobredosis

Síntomas
Se dispone de poca experiencia relativa a la sobredosis de ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los sucedidos en pacientes que recibían las dosis recomendadas (ver sección 4.8).
Entre las manifestaciones que se han comunicado se cuentan los trastornos visuales, el estreñimiento grave, la hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo transitorio auriculoventricular de segundo grado. En todos los casos, los incidentes se resolvieron completamente.
Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Se recomienda la supervisión ECG en casos de sobredosis.

Población pediátrica

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ningún antídoto específico para la sobredosis de ondansetrón. Por lo tanto, en todos los casos de sospecha de sobredosis, deberá administrarse el tratamiento sintomático y de apoyo que se considere adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, antagonistas de receptores de serotonina ($5HT_3$), Código ATC: A04AA01

Mecanismo de acción

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores de la 5-hidroxitriptamina HT3 ($5HT_3$).
No se conoce su modo de acción preciso en el control de las náuseas y los vómitos. Los agentes quimioterapéuticos y la radioterapia pueden causar la liberación de 5HT en el intestino delgado, lo que inicia un reflejo de vómito por la activación de aferentes vagales por medio de los receptores de la $5HT_3$. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de los aferentes vagales también puede causar una liberación de 5HT en el área postrema, situada en el piso del cuarto ventrículo, y esto también puede favorecer la emesis mediante un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxica se debe probablemente al antagonismo de los receptores de la $5HT_3$ sobre las neuronas localizadas tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. Se desconocen los mecanismos de acción en las náuseas y los vómitos posoperatorios, pero puede haber vías comunes con las náuseas y los vómitos inducidos por citotóxicos.
El ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

Efectos farmacodinámicos

No se ha establecido aún el papel del ondansetrón en el tratamiento de la emesis inducida por opiáceos.
El efecto de ondansetrón sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino), realizado en 58 adultos sanos de ambos sexos. Las dosis de ondansetrón incluyeron 8 mg y 32 mg mediante una perfusión intravenosa de 15 minutos. Con la mayor dosis ensayada, 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF con respecto al placebo después de la corrección inicial fue de 19,6 (21,5) mseg. Para la dosis más baja ensayada, de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF respecto al placebo después de la corrección inicial fue de 5,8 (7,8) mseg. En este ensayo, no hubo lecturas del QTcF superiores a 480 mseg y la prolongación del intervalo QTcF no fue superior a 60 mseg. No se observaron cambios significativos en las lecturas de los intervalos PR o QRS del electrocardiograma.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia
La eficacia del ondansetrón en el control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia fue evaluada en un ensayo aleatorio doble-ciego en 415 pacientes de entre 1 y 18 años (S3AB3006). Durante

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los días del tratamiento con quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón 5 mg/m^2 por vía intravenosa más ondansetrón 4 mg por vía oral a las 8-12 horas después u ondansetrón 0,45 mg/kg por vía intravenosa más placebo por vía oral a las 8-12 horas después. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón por vía oral líquido dos veces al día durante tres días. El control completo de la emesis en el peor día de tratamiento con quimioterapia fue del 49% (5 mg/m^2 por vía intravenosa más ondansetrón 4 mg por vía oral) y del 41% (0,45 mg/kg por vía intravenosa más placebo por vía oral). Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón vía oral líquido dos veces al día durante tres días. No hubo diferencia en la incidencia global o en la naturaleza de los acontecimientos adversos entre ambos grupos de tratamiento.

Un ensayo aleatorio doble-ciego controlado con placebo (S3AB4003) en 438 pacientes de entre 1 y 17 años demostró un completo control de la emesis en el peor día del tratamiento con quimioterapia en:

- en el 73 % de los pacientes cuando ondansetrón se administró intravenosamente a una dosis de 5 mg/m^2 junto con 2-4 mg de dexametasona oral
- en el 71 % de los pacientes cuando ondansetron fue administrado como líquido oral a una dosis de 8 mg más 2-4 mg de dexametasona oral en los días de la quimioterapia.

Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón oral líquido dos veces al día durante dos días.
No hubo diferencia en la incidencia global o en la naturaleza de los acontecimientos adversos entre ambos grupos de tratamiento.

La eficacia de ondansetrón en 75 niños de entre 6 y 48 meses se investigó en un abierto, no comparativo y sencillo ensayo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón intravenoso, administrado 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y a las 4 y 8 horas después de la primera dosis. El control completo de la emesis se alcanzó en el 56% de los pacientes.

Otro a ensayo abierto, no comparativo y sencillo (S3A239) estudió la eficacia de una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg seguida de dos dosis orales de ondansetrón de 4 mg en niños menores de 12 años y 8 mg en niños mayores de 12 años (número total de niños n=28). El control completo de la emesis se alcanzó en el 42% de los pacientes.

Náuseas y vómitos posquirúrgicos
La eficacia de una simple dosis de ondansetrón en la prevención de las náuseas y los vómitos posquirúrgicos fue investigada en un estudio aleatorio doble-ciego controlado con placebo en 670 niños de entre 1 y 24 meses de edad (edad post-conceptual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Los sujetos reclutados fueron programados a una cirugía lectiva bajo anestesia general y con status ASA ≤ III. Una única dosis de ondansetrón de 0,1 mg/kg se administró a los 5 minutos después de la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que experimentaron por lo menos un episodio de emesis durante el período de valoración de 24 horas (ITT) fue mayor en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron ondansetrón ((28% vs. 11%, p <0,0001).

Cuatro ensayos doble ciego controlados con placebo se han llevado a cabo en 1469 mujeres y hombres pacientes (de 2 a 12 años de edad) bajo general anestesia. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados para ser tratados con una dosis intravenosa única de ondansetrón (0,1 mg/kg para los pacientes pediátricos con peso de 40 kg o menos, 4 mg para los pacientes pediátricos con peso superior a 40 kg; número de pacientes = 735)) o placebo (número de pacientes = 734). El medicamento en cuestión fue administrado por

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

lo menos durante 30 segundos, inmediatamente antes o después de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más efectivo que el placebo en la prevención de las náuseas y los vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevención y tratamiento de las nauseas y los vómitos posquirúrgicos en pacientes pediátricos – Tratamiento y respuesta durante 24 horas

Estudio	Indicador	Ondansetrón %	Placebo %	valor p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	no náuseas	64	51	0,004
S3GT11	no emesis	60	47	0,004

CR = sin episodios eméticos, rescate o retirada

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del ondansetrón permanecen invariables con la administración de dosis repetidas.
No se ha establecido ninguna correlación directa entre la concentración plasmática y el efecto antiemético.

Absorción

Después de la administración por vía oral, el ondansetrón se absorbe de manera pasiva y completa desde el tracto gastrointestinal y sufre un metabolismo de primer paso (la biodisponibilidad es de aproximadamente el 60%). Se alcanzan concentraciones máximas en el plasma de aproximadamente 30 ng/ml, aproximadamente 1,5 horas después de una dosis de 8 mg. En el caso de dosis superiores a 8 mg, el aumento de la exposición sistémica al ondansetrón con relación a la dosis es superior al proporcional; esto puede reflejar cierta reducción en el metabolismo de primer paso a dosis orales más altas. La biodisponibilidad, después de la administración por vía oral, se incrementa ligeramente por la presencia de alimentos, pero no se afecta por los antiácidos.
Una perfusión intravenosa de 4 mg de ondansetrón administrada durante 5 minutos produce concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 65 ng/ml. Después de la administración de ondansetrón por vía intramuscular, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 25 ng/ml, 10 minutos después de la inyección.

Distribución

La distribución del ondansetrón después de la administración por vía oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar, con un volumen de distribución en estado de equilibrio de aproximadamente 140 litros. Se alcanza una exposición sistémica equivalente después de la administración de ondansetrón por vía IM o IV. La unión a proteínas es moderada (del 70 al 76 %).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Metabolismo o Biotransformación

El ondansetrón es aclarado de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático, por medio de múltiples vías enzimáticas. La ausencia de la enzima CYP2D6 (el polimorfismo de la debrisoquina) no tienen ningún efecto en las propiedades farmacocinéticas del ondansetrón.

Eliminación

Menos del 5 % de la dosis absorbida se excreta sin cambios por la orina. La semivida terminal es de aproximadamente 3 horas.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

En pacientes pediátricos entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado del peso fue aproximadamente un 30% más bajo que en los pacientes entre 5 y 24 meses (n=22) pero comparable a los pacientes entre 3 y 12 años. La semivida media en el grupo de pacientes de 1 a 4 meses fue de 6,7 horas en comparación con el valor de semivida de 2,9 horas en los pacientes de entre 5 y 24 meses y entre 3 y 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en el grupo de pacientes de 1 a 4 meses pueden deberse en parte por el alto porcentaje de agua corporal en los neonatos y bebés y un más alto volumen de distribución para los medicamentos solubles en agua como el ondansetrón.

En pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años sometidos a cirugía electiva con anestesia general, los valores absolutos para el aclaramiento y el volumen de distribución de ondansetrón fueron menores respecto los valores obtenidos en pacientes adultos. Ambos parámetros se incrementaron de forma lineal con el peso y hacia los 12 años de edad los valores se acercaban a los obtenidos en adultos jóvenes. Cuando los valores del aclaramiento y del volumen de distribución se normalizaron por peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre los diferentes grupos de edad de pacientes. El cálculo de las dosis en función del peso compensa los cambios relacionados a la edad y es eficaz para la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

El análisis farmacocinético de la población fue realizado en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de entre 1 mes y 44 años después de la administración intravenosa de ondansetrón. En base a este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón después de una dosis oral o intravenosa en niños y en adolescentes fue comparable a los adultos a excepción de los bebés entre 1 y 4 meses. El volumen estuvo relacionado con la edad y fue más bajo en los adultos que en los bebés y en los niños. El aclaramiento estuvo relacionado con el peso pero no con la edad, a excepción de los bebés de entre 1 y 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad de los bebés de 1 a 4 meses, o simplemente una variabilidad inherente debido al bajo número de sujetos en este grupo de edad. Puesto que los pacientes menores de 6 meses recibirán una única dosis para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos, un menor aclaramiento no es clínicamente relevante.

Personas de edad avanzada

Los estudios de fase I temprana en voluntarios sanos de edad avanzada mostraron una ligera disminución en el aclaramiento asociada con la edad y un aumento de la semivida de ondansetrón. Sin embargo, la amplia variabilidad interindividual produjo un solapamiento considerable en los parámetros farmacocinéticos entre los jóvenes (<65 años de edad) y entre los sujetos de edad avanzada (≥65 años de edad) y no se observaron diferencias globales considerables en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada con cáncer, reclutados en los ensayos clínicos que evaluaron las

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia para respaldar una recomendación posológica distinta para los pacientes de edad avanzada.
A partir de modelos más recientes de concentraciones plasmáticas de ondansetrón y de modelados de exposición-respuesta, se predice un efecto más amplio sobre el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) en pacientes a partir de 75 años de edad, en comparación con los adultos jóvenes. Se proporciona información posológica específica para los pacientes mayores de 65 y de 75 años de edad (ver sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 15 y 60 ml/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 (5,4 horas). Un estudio llevado acabo en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis (evaluados en el período entre diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma tras la administración intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática
Después de la administración oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico del ondansetrón está marcadamente reducido, con semividas de eliminación prolongadas (de 15 a 32 horas) y una biodisponibilidad oral que se aproxima al 100% debido a la disminución del metabolismo presistémico.

Diferencias entre sexos
Se comprobaron diferencias entre los sexos en la distribución del ondansetrón; las mujeres mostraron una tasa y una magnitud de absorción más altas después de una dosis oral, y una disminución del aclaramiento sistémico y del volumen de distribución (ajustados según el peso).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.
El ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de rata; la razón leche/plasma fue de 5.2:1.

En un estudio en canales iónicos cardíacos humanos clonales se comprobó que el ondansetrón tiene el potencial de afectar a la repolarización cardíaca por medio del bloqueo de los canales de potasio HERG. La importancia clínica de esta observación no se ha determinado.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Citrato de sodio dihidrato
Ácido cítrico monohidrato
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.3. Periodo de validez

Sin abrir:
Ampolla de vidrio de 2 ml: 36 meses
Ampolla de vidrio de 4 ml: 24 meses
Ampolla de polietileno (PEBD): 24 meses

Inyección:
Después de abrir por primera vez el recipiente, el medicamento deberá usarse de inmediato.

Perfusión:
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 horas a 25 ºC, con las soluciones proporcionadas en la sección 6.6.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto deberá administrarse inmediatamente. Si no se administra de inmediato, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no serían más prolongadas de 24 horas a una temperatura de 2 a 8 ºC, a menos que la dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las soluciones diluidas deberán conservarse protegidas de la luz.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

Ampollas de polietileno (PEBD): no conservar a temperatura superior a 25 °C.

Ampollas de vidrio: no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- ampollas de vidrio incoloro Tipo I, conteniendo 2 ml, 4 ml

  comercializado en envases de: 5x2 ml, 10x2 ml, 5x4 ml, 10x4 ml.

- ampollas de polietileno (LDPE), conteniendo 4 ml

  comercializado en envases de: 20x4 ml

Las ampollas de polietileno de baja densidad están especialmente diseñadas para adaptarse a jeringas tipo Luer lock o Luer fit.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso. Desechar el envase y el contenido no utilizado después del uso.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La solución debe inspeccionar visualmente antes del uso (también después de la dilución). Sólo deben utilizarse soluciones incoloras y libres de partículas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

Dilución
Ondansetrón 2 mg/ml puede diluirse con las siguientes soluciones para perfusión a concentraciones de ondansetrón señaladas en la sección 4.2:
Solución de cloruro de sodio, 9 mg/ml (0,9% p/v)
Solución de glucosa, 50 mg/ml (5% p/v)
Solución de manitol, 100 mg/ml (10% p/v)
Solución de lactato de Ringer

Nota:

La solución para inyección no deberá esterilizarse en un autoclave.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Melsugen AG
Carl-Braun-Straβe 1
34212 Melsungen, Alemania

Dirección postal:
34209 Melsungen, Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.905

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

Fecha autorización: 23/06/2008
Fecha renovación: 06/08/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2022

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios