

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ondansetrón (como ondansetrón hidrocloreto dihidrato).

Excipiente con efecto conocido

Un comprimido recubierto con película contiene 38,274 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Comprimidos amarillos, ovalados, recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Ondansetrón se usa para el tratamiento de las náuseas y los vómitos en la terapia con agentes citotóxicos y radioterapia, así como para la prevención de las náuseas y los vómitos postoperatorios.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

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 dosis y de la pauta posológica debe ser determinado por el potencial emetógeno.

Adultos

Se recomienda administrar 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 cada 12 horas durante un periodo máximo de 5 días.

Cuando se emplea quimioterapia altamente emetógena, se puede emplear una única dosis de 24 mg de ondansetrón administrada por vía oral junto con 12 mg de dexametasona disódica fosfato o equivalente por vía oral, 1 o 2 horas antes de la quimioterapia. Después de las primeras 24 horas, se puede continuar administrando ondansetrón por vía oral durante 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis recomendada es de 8 mg, dos veces al día.

Se recomienda el tratamiento oral para prevenir la emesis retardada o prolongada.

Niños y adolescentes (de 6 meses a 17 años)

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en base al área de superficie corporal (ASC) o en base al peso corporal. En estudios clínicos en niños y adolescentes, se administró ondansetrón mediante infusión intravenosa, diluida en 25 a 50 ml de solución salina o en otra

solución compatible para la infusión, 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 (ver sección 5.2).

No hay datos de ensayos clínicos controlados del uso de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos prolongados inducidos por quimioterapia. Del mismo modo, no hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosis por área de superficie corporal:

Ondansetrón debe ser administrado inmediatamente antes de la quimioterapia como una sola 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 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 hasta los 17 años)

Área superficie corporal	Día 1	Días 2-6
< 0.6 m ²	Inicialmente 5 mg/m ² i.v. más 2 mg de ondansetrón después de 12 horas	Cada 12 horas: 2 mg de ondansetrón
≥ 0.6 m ² a ≤ 1.2 m ²	Inicialmente 5 mg/m ² i.v. más 4mg de ondansetrón después de 12 horas	Cada 12 horas: 4 mg de ondansetrón
> 1.2 m ²	Inicialmente 5 mg/m ² i.v. o 8 mg i.v. más 8 mg de ondansetrón después de 12 horas	Cada 12 horas: 8 mg de ondansetrón

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 (ver sección 5.2).

Ondansetrón debe ser administrado inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg. Se pueden administrar dos dosis intravenosas adicionales en intervalos de 4 horas.

Las dosis orales pueden comenzar 12 horas después y pueden continuarse hasta 5 días (ver Tabla 2).

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

Tabla 2: Dosis por peso corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (niños ≥ 6 meses hasta los 17 años)

Peso corporal	Día 1	Días 2-6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg i.v. cada 4 horas.	2 mg de ondansetrón cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15mg/kg i.v. cada 4 horas.	4 mg de ondansetrón cada 12 horas

Pacientes de edad avanzada

No se requiere realizar modificaciones de la dosis administrada 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 grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg (oral o intravenosa).

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.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos

Para la prevención de NVPO, ondansetrón se puede administrar por vía oral o mediante inyección intravenosa lenta.

Para la prevención de NVPO, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados una hora antes de la anestesia.

Para el tratamiento de NVPO establecidos, se recomienda la administración mediante inyección intravenosa lenta.

Niños y adolescentes (de 1 mes hasta 17 años)

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral para la prevención o tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, para esto se recomienda una inyección lenta por vía intravenosa (no menos de 30 segundos).

Solo se dispone de datos limitados sobre el 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 (NVPO) en pacientes de edad avanzada; 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 severa de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg (oral o intravenosa).

Pacientes con metabolismo de esparteína/debrisoquina lento

La semivida de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en personas calificadas como metabolizadores lentos de esparteína/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

Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

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

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos recubiertos con película no debe usarse en niños. Para este grupo de pacientes, hay disponibles formas de dosificación más adecuadas con un nivel más bajo de principio activo.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT³. Si se presentan problemas respiratorios, estos deben ser tratados sintomáticamente y monitorizados cuidadosamente por el médico, ya que los problemas respiratorios pueden ser precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis-dependiente (ver sección 5.2). Por otro lado, se han notificado casos post-comercialización de Torsade de Pointes en pacientes que tomaron ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome 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 cardiaco congestivo, bradiarritmias o pacientes que estén tomando otros medicamentos 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 o la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal, tras la administración concomitante de ondansetrón con otros fármacos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Si el tratamiento concomitante de ondansetrón con otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y buprenorfina) está justificado clínicamente, se aconseja una observación atenta del paciente.

Los síntomas del síndrome de la serotonina pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se considerará la interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

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 tanto, dichos pacientes deben ser monitorizados con cuidado tras recibir ondansetrón.

Población pediátrica

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

Ondansetrón Aristo 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 y 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 un enzima (por ejemplo, la deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otros enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

El uso de ondansetrón con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con medicamentos cardiotoxicos (por ejemplo, antraciclinas) puede aumentar el riesgo de arritmias. Se debe tener precaución cuando se administra ondansetrón con medicamentos que prolongan el intervalo QT y/o medicamentos 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 hidrocloreuro, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado.

Fenitoina, carbamazepina y rifampicina

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

Medicamentos serotoninérgicos (ISRS, IRSN y buprenorfina)

Ondansetrón se usará con precaución cuando se administre de manera concomitante con medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y buprenorfina, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

Tramadol

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

Embarazo

Con base en la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo.

En un estudio de cohorte con 1,8 millones de embarazos, el uso de ondansetrón durante el primer trimestre se asoció a un mayor riesgo de hendiduras bucales (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas; riesgo relativo ajustado, 1,24 [IC del 95%, 1,03-1,48]).

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas muestran resultados contradictorios. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ondansetrón no tiene o tiene poca influencia sobre la capacidad para conducir y manejar 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.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se han clasificado por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta (todas las reacciones notificadas). Las frecuencias se han definido de la siguiente forma:

<i>Muy frecuentes</i>	($\geq 1/10$)
<i>Frecuentes</i>	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
<i>Poco frecuentes</i>	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
<i>Raras</i>	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
<i>Muy raras</i>	($< 1/10.000$)
<i>No conocida</i>	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Las siguientes frecuencias se determinaron a las dosis estándar de ondansetrón.

Trastornos del sistema inmunológico

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

La anafilaxia puede ser una amenaza para la vida. También se han observado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado tal fenómeno 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, trastornos oculomotores espasmódicos agudos con desviación de la mirada [crisis oculogírica] y discinesias) pero sin secuelas clínicas demostrables a largo plazo.

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

Trastornos oculares

Raras: Alteraciones visuales transitorias (p. ej. visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.

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

La mayoría de los casos de ceguera comunicados se resolvieron en el plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes recibieron quimioterapéuticos, incluyendo cisplatino. Se informó de algunos casos de ceguera transitoria de origen cortical.

Trastornos cardíacos

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

Raras: Prolongación del QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

No conocida: Isquemia miocárdica (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de calor o sofocos.

Poco frecuentes: Hipotensión (bajada de la presión arterial).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática*.

* Estas reacciones se observaron frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: Erupción cutánea tóxica, incluyendo necrolisis epidérmica tóxica

Niños y adolescentes

El perfil de acontecimientos adversos en niños y adolescentes fue comparable al observado en 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: www.notificaRAM.es.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

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.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera 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.

Las acciones adicionales debe ser indicadas clínicamente o de acuerdo a las recomendaciones del centro nacional de toxicología.

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: Antagonistas de receptores de serotonina 5-HT₃
Código ATC: A04AA01

Mecanismo de acción

Ondansetrón es un antagonista altamente selectivo y competitivo de los receptores 5-HT₃.

No se conoce el modo exacto de acción en el control de las náuseas y vómitos en humanos. Los estudios en animales muestran que los agentes quimioterápicos y la radioterapia provocan la liberación de 5-HT en el intestino delgado. 5-HT estimula los receptores 5-HT₃ en la periferia (vías aferentes vagales) y en el sistema nervioso central (área postrema), lo que produce náuseas. Ondansetrón antagoniza la acción de 5-HT directamente en los receptores 5-HT₃ y por lo tanto inhibe el proceso bioquímico/farmacológico de la emesis.

Eficacia clínica y seguridad

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

Prolongación del intervalo QT

El efecto de ondansetrón en el intervalo QTc se ha evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino) en 58 adultos sanos, hombres y mujeres. Las dosis de ondansetrón incluyeron 8 mg y 32 mg administrados mediante infusión intravenosa durante 15 minutos. Para la dosis más alta estudiada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC 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 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 las náuseas y vómitos 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. 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 quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón 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 doble ciego, 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 en jarabe a una dosis de 8 mg junto con 2-4 mg de dexametasona oral en los días de la quimioterapia.

Tras 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 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 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) en 28 niños 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 de 12 años o mayores. El control total de la emesis se alcanzó en el 42% de los pacientes.

Prevención de 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 \geq 44 semanas, peso \geq 3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado \leq III según la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists). Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los 5 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 ciego, controlados por placebo en 1.469 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 las náuseas y vómitos que el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos-Respuesta al tratamiento durante 24 horas.

<u>Estudio</u>	<u>Variable</u>	<u>Ondansetrón</u>	<u>Placebo %</u>	<u>Valor de p</u>
----------------	-----------------	--------------------	------------------	-------------------

		<u>%</u>		
S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	no náusea	64	51	0,004
S3GT11	no vómitos	60	47	0,004

RC: no episodios eméticos, rescate o retirada

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de 30 ng/ml se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas después de una dosis oral de 8 mg. La biodisponibilidad media en voluntarios sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55% al 60%. No existe una correlación directa entre los niveles plasmáticos y el efecto antiemético.

Distribución

La fijación a proteínas plasmáticas (*in vitro*) es del 70 a 76 %.

Biotransformación

Ondansetrón se metaboliza a través de varias isoenzimas hepáticas del citocromo P450 – CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. 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.

Eliminación

Ondansetrón se elimina predominantemente por metabolismo hepático. Los metabolitos se excretan en la orina y las heces. La semivida de eliminación es de aproximadamente 3 horas.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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 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 el peso, los valores para 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 los sujetos, el resultado observado fue un solapamiento considerable de los parámetros farmacocinéticos entre sujetos jóvenes (< 65 años) y sujetos de edad avanzada (> 65 años), y no hubo diferencias globales en la eficacia y seguridad observada entre pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada con cáncer que fueron incluidos en los ensayos clínicos de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, que apoyen la recomendación del uso de diferentes dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 a 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 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 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 h) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo presistémico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

Estudios de toxicidad reproductiva

En estudios de toxicidad reproductiva con ratas y conejos no revelaron indicios de un efecto nocivo para el feto cuando ondansetrón se administró respectivamente durante la organogénesis a aproximadamente 6 veces y 24 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos de 24 mg / día, según el área de superficie corporal .

En estudios con ratas y conejos sobre el desarrollo embrionario, los animales preñados recibieron ondansetrón a dosis orales de hasta 15 mg/kg/día y 30 mg/kg/día, respectivamente, durante la organogénesis. Con la excepción de una ligera disminución en el peso corporal materno en conejos, no hubo efectos significativos de ondansetrón en los animales de la madre o el desarrollo de la descendencia. Las dosis de 15 mg/kg/día en ratas y 30 mg/kg/día en conejos fueron respectivamente equivalentes a aproximadamente 6 veces y 24 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos de 24 mg / día, según el área de la superficie corporal.

En estudios de toxicidad sobre el desarrollo pre y postnatal, las ratas preñadas recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día desde el día 17 del embarazo hasta el parto el día 21. Con la excepción de una ligera disminución en el peso corporal materno, no hubo efectos tóxicos de ondansetrón en las ratas preñadas o en el desarrollo pre y postnatal de su descendencia, incluido el comportamiento reproductivo de la generación F1 asociada. Las dosis de 15 mg/kg/día en ratas fueron equivalentes a aproximadamente 6 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos de 24 mg/día, según el área de superficie corporal.

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

En un estudio de canales iónicos cardíacos humanos clonados ha demostrado que ondansetrón tiene el potencial de afectar la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio hERG. En un estudio sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, se observó que ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato magnésico (Ph. Eur.)

Recubrimiento pelicular:

Hipromelosa

Triacetina

Dióxido de titanio (E-171)

Óxido de hierro amarillo

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/Aluminio.

Presentaciones:

4, 5, 6, 10, 15, 30, 49, 50 y 100 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de deshecho, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8-10

13435 Berlin

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.454

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

Fecha de la primera autorización: 5 Febrero 2009

Fecha de la última renovación: 30 Noviembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022