

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Accord 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de la solución inyectable o para perfusión contiene 2 mg de ondansetrón (como hidrocloreto de ondansetrón dihidrato).

Cada ampolla de 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón (como hidrocloreto de ondansetrón dihidrato).

Cada ampolla de 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón (como hidrocloreto de ondansetrón dihidrato).

Excipiente con efecto conocido: Cada ml de la solución inyectable o para perfusión contiene 3,62 mg de sodio como citrato sódico, cloruro sódico e hidróxido sódico.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia y para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (PONV).

Población pediátrica:

Tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 6 meses de edad.

Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en niños ≥ 1 mes de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia:

Adultos:

El potencial emetógeno del tratamiento oncológico varía según las dosis y combinaciones de las pautas de quimioterapia y radioterapia utilizadas. La vía de administración y la posología de ondansetrón deben ser flexibles en un intervalo de 8-32 mg/día y se seleccionarán tal como se indica a continuación.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas:

Ondansetrón se puede administrar por vía rectal, oral (comprimidos o jarabe), vía intravenosa o intramuscular

En la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógenas se debe administrar 8 mg de ondansetrón en forma de inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o inyección intramuscular, inmediatamente antes del tratamiento, seguida de la administración de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

Como tratamiento preventivo de la emesis diferida o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento por vía oral o rectal con ondansetrón debería continuar hasta 5 días después de cada ciclo de tratamiento.

Quimioterapia altamente emetógena: en pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena, como cisplatino a dosis altas, ondansetrón se puede administrar por vía oral, rectal, intravenosa o intramuscular. Se ha comprobado que la eficacia de ondansetrón es similar cuando se utiliza en las siguientes pautas posológicas durante las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Una dosis única de 8 mg por inyección intravenosa (en no menos de 30 segundos) o intramuscular, inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Una dosis de 8 mg por inyección intravenosa (en no menos de 30 segundos) o intramuscular
- seguida de otras dos dosis intravenosas o intramusculares de 8 mg tras un intervalo de 2-4 horas, o mediante una perfusión constante de 1 mg/hora durante un periodo de hasta 24 horas.
- Una dosis intravenosa inicial máxima de 16 mg diluidos en 50-100 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6) e infundido durante no menos de 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia. La dosis inicial de ondansetrón puede ser seguida por dos dosis adicionales de 8 mg por inyección intravenosa (en no menos de 30 segundos) o intramuscular tras un intervalo de 4 horas.
- No debe administrarse una dosis única superior a 16 mg por aumento dosis dependiente de riesgo de prolongación QT (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

La selección del régimen posológico deberá determinarse en función de la intensidad del problema emetógeno.

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

Como tratamiento preventivo de la emesis diferida o prolongada después de las primeras 24 horas, el tratamiento por vía oral o rectal con ondansetrón debería continuar hasta 5 días después de cada ciclo de tratamiento.

Población pediátrica:

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños \geq 6 meses de edad y adolescentes:

La posología en caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia se puede calcular a partir de la superficie corporal (SC) o del peso, ver más adelante. En estudios clínicos pediátricos ondansetrón se administra por infusión intravenosa diluida en 25 a 50 ml de solución salina u otro fluido de perfusión compatible e infundido durante no menos de 15 minutos.

La posología basada en el peso da lugar a una dosis diaria total más elevada que la calculada a partir de la SC, ver las secciones 4.4 y 5.1.

Hidrocloruro de ondansetrón debe diluirse en una solución de dextrosa al 5 %, en cloruro sódico al 0,9% o en cualquier otra solución para perfusión compatible (ver sección 6.6). La perfusión por vía intravenosa debe realizarse durante no menos de 15 min.

No hay datos procedentes de estudios clínicos controlados sobre el uso de Ondansetrón para la prevención de las náuseas y vómitos diferidos o prolongados inducidos por la quimioterapia. No hay datos procedentes de estudios clínicos controlados sobre el uso de Ondansetrón para la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por la radioterapia en niños.

Posología según la SC:

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia, a una dosis intravenosa única de 5 mg/m². La dosis única intravenosa no debe superar los 8 mg.

La administración oral puede comenzar doce horas más tarde y puede continuar durante un periodo de hasta 5 días (Tabla 1).

La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis separadas) no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

Tabla 1: Posología según la SC en caso de quimioterapia: Niños ≥ 6 meses de edad y adolescentes

SC	Día 1 ^{a,b}	Días 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
≥ 0,6 m ² a < 1,2 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 8 mg en jarabe o comprimido después de 12 horas	8 mg jarabe o comprimido cada 12 horas

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

^b La dosis diaria total durante 24 horas (administrada en dosis separadas) no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

Por favor, tenga en cuenta que no todas las formas farmacéuticas pueden estar disponibles.

Posología según el peso corporal:

La posología basada en el peso da lugar a una dosis diaria total más elevada que la calculada a partir de la SC (ver las secciones 4.4 y 5.1). Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia, a una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa única no debe exceder los 8 mg.

Se pueden administrar otras dos dosis intravenosas a intervalos de 4 horas.

La administración oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuar durante un periodo de hasta 5 días (Tabla 2).

La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis separadas) no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

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

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

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

^b La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis separadas) no debe superar la dosis en adultos de 32 mg.

Por favor, tenga en cuenta que no todas las formas farmacéuticas pueden estar disponibles.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de 65 a 74 años se puede seguir la posología para adultos. Todas las dosis intravenosas deben diluirse en 50-100 ml de solución salina u otro líquido de infusión compatible (ver sección 6.6) y perfundirse durante 15 minutos.

En pacientes de 75 años o mayores la dosis inicial intravenosa de Ondansetron no debe superar los 8 mg. Todas las dosis intravenosas deben diluirse en 50-100 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y perfundirse durante 15 minutos.

La dosis inicial de 8 mg puede seguirse de dos dosis intravenosas más de 8 mg perfundidas durante 15 minutos y administradas en intervalos de no menos de 4 horas (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere modificar la dosis diaria o la frecuencia o la vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática:

El aclaramiento de ondansetrón se reduce considerablemente y la semivida sérica se prolonga significativamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos casos, no se debe exceder una dosis diaria total de 8 mg y, por lo tanto, se recomienda la vía oral o parenteral.

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 esos pacientes la administración repetida dará lugar a niveles de exposición al fármaco que no son diferentes a los de la población general. No se requiere ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

Náuseas y vómitos postoperatorios (PONV):

Adultos:

Para la prevención de PONV: Ondansetrón se puede administrar por vía oral o mediante inyección intravenosa o intramuscular.

Ondansetrón se puede administrar como una sola dosis de 4 mg por vía intramuscular o mediante inyección intravenosa lenta en el momento de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de PONV establecidos: Se recomienda administrar una sola dosis de 4 mg por vía intramuscular o mediante inyección intravenosa.

Población pediátrica:

PONV en niños \geq 1 mes de edad y adolescentes.

Para la prevención de PONV en pacientes pediátricos sometidos a cirugía con anestesia general se puede administrar una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg antes, durante o después de la inducción de la anestesia.

No se dispone de datos sobre el uso de Ondansetrón Accord para el tratamiento de los PONV de niños menores de 2 años de edad.

Población de edad avanzada:

Se dispone de poca experiencia en el uso de ondansetrón en la prevención y tratamiento de PONV en ancianos, si bien ondansetrón es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años tratados con quimioterapia.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere modificar la dosis diaria o la frecuencia o la vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática:

El aclaramiento de ondansetrón se reduce considerablemente y la semivida sérica se prolonga significativamente en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos casos, no se debe exceder una dosis diaria total de 8 mg y, por lo tanto, se recomienda la vía oral o parenteral.

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 esos pacientes la administración repetida dará lugar a niveles de exposición al fármaco que no son diferentes a los de la población general. No se requiere ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

Forma de administración

Por inyección intravenosa o intramuscular o por perfusión intravenosa después de la dilución.

Para las instrucciones sobre la dilución del producto previa a la administración ver sección 6.6.

Los prescriptores que quieran usar ondansetrón para la prevención de náuseas y vómitos retardados asociados a quimioterapia o radioterapia en adultos, adolescentes o niños deben considerar la práctica actual así como las directrices apropiadas.

4.3. Contraindicaciones

El uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ondansetrón se metaboliza en gran medida en el hígado. El aclaramiento hepático disminuye y la vida media aumenta en pacientes con función hepática alterada. Debido a la limitada experiencia en estos pacientes, se recomienda precaución en el tratamiento. La dosis diaria debe ajustarse en estos pacientes (ver sección 4.2).

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

Los episodios respiratorios requieren tratamiento sintomático y se les deberá prestar una atención especial como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis dependiente. Además, se han dado casos de post-comercialización de Torsade de Pointes en pacientes tratados con ondansetrón. Evitar ondansetrón en pacientes con síndrome QT largo congénito. Ondansetrón debe administrarse con precaución a los pacientes que tienen o pueden desarrollar la prolongación del QTc, incluyendo a los pacientes con anomalías de electrolitos, con síndrome QT largo congénito, o pacientes que están tomando otros medicamentos que conducen a la prolongación de QT. Por lo tanto, debe tenerse precaución en pacientes con alteraciones de ritmo o conducción cardiacas, en pacientes tratados con agentes antiarrítmicos o agentes de bloqueo beta-adrenérgicos y en pacientes con alteraciones de electrolitos importantes.

Debe corregirse la hipocalemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Se han observado informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (IRSS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina selectivos (IRNS)). Si el tratamiento con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una vigilancia adecuada del paciente.

Ondansetrón prolonga el tiempo de tránsito en el intestino grueso, por lo que los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser monitorizados después de la administración.

En 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.

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. Los pacientes deben ser alertados de los signos y síntomas de isquemia miocárdica.

Este medicamento contiene 7,24 mg de sodio por ampolla de 2 ml (o 14,48 mg por ampolla de 4 ml), lo que equivale al 0,36% (o al 0,72%) de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto..

Población pediátrica:

En la población pediátrica que recibe ondansetrón y quimioterapia hepatotóxica se vigilará estrechamente el posible deterioro de la función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

Cuando se calcule la dosis en mg/kg y se administren tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis total diaria será mayor que si se administrara una dosis única de 5 mg/m² seguida de la administración por vía oral. La eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos diferentes no se ha estudiado en ensayos clínicos. En ensayos clínicos cruzados se sugiere una eficacia similar para ambos regímenes (ver sección 5.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay datos que indiquen que ondansetrón induce o inhibe el metabolismo de otros fármacos que se administran habitualmente de forma concomitante. En estudios específicos se ha demostrado que no hay interacciones farmacocinéticas cuando se administra ondansetrón con alcohol tramadol, furosemide, propofol, o temazepam.

El ondansetrón es metabolizado por varias enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Dada la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de una enzima (p. ej., la deficiencia genética de CYP2D6) se compensa normalmente por las demás y debería provocar un cambio escaso o no significativo en el aclaramiento total de ondansetrón o en los requisitos de dosis.

Se debe tener precaución cuando Ondansetrón se administre concomitantemente con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas (ver sección 4.4).

El uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede prolongar aún más el intervalo QT. El uso simultáneo de ondansetrón con fármacos cardiotoxicos (p. ej., antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina o trastuzimab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Medicamentos serotoninérgicos (p. ej. ISRS y IRSN)

Se han observado informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los IRSS y los IRNS) (ver sección 4.4).

Apomorfina:

Basándose en informes de hipotensión grave y pérdida de conciencia cuando se administra apomorfina con ondansetrón, está contraindicado el uso concomitante de apomorfina con ondansetrón (*ver sección 4.3*).

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:

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

Tramadol:

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

La absorción del ondansetrón administrado por vía oral no se ve afectada por los antiácidos.

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. (see section 5.3).

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

No hay datos en humanos sobre la excreción de ondansetrón en la leche materna. En los estudios se ha demostrado que ondansetrón pasa a la leche de los animales en periodo de lactancia. Por tanto, se recomienda que las madres que reciben ondansetrón no amamenten a sus hijos.

Fertilidad

No hay información en relación a los efectos de ondansetrón sobre la fertilidad en humanos. No existe ningún efecto del ondansetrón sobre la fertilidad en animales de experimentación (*ver sección 5.3*).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El ondansetrón no influye, o lo hace de forma insignificante, en la capacidad para conducir y utilizar máquinas..

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se mencionan a continuación en una lista según la clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($1/100$ y $<1/10$), poco frecuentes ($1/1.000$ y $<1/100$), raras ($1/10.000$ y $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$).

Las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se suelen determinar a partir de los datos de ensayos clínicos. La incidencia en el placebo fue tomada en cuenta. Las reacciones raras y muy raras generalmente se determinan a partir de los datos post comercialización.

Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis recomendadas estándar de ondansetrón.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones de hipersensibilidad inmediata, a veces intensas, incluida la anafilaxia*.

No conocida: Erupción, prurito

* Ver sección 4.4.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas/crisis oculogiras y discinesia) Observados sin evidencia significativa de secuelas clínicas persistentes .

Raras: Mareos durante la administración i.v. rápida.

Trastornos oculares

Raros: Alteraciones transitorias de la visión (p. ej., visión borrosa), predominantemente durante la administración intravenosa.

Muy raros: Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa). La mayoría de casos de ceguera reportados se resolvieron dentro de los primeros 20 minutos. La mayoría de pacientes habían recibido agentes quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos casos de ceguera transitoria fueron reportados como corticales en origen.

Trastornos cardíacos*

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

Raros: Prolongación de la QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

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

* Ver sección 4.4.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de calor o sofocos.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento.

Raro: Diarrea y dolor abdominal *

* Ver sección 4.4

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Incremento asintomático de las pruebas de función hepática#.

* Ver sección 4.4

Estos efectos fueron observados de manera frecuente en pacientes que recibían quimioterapia con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: reacciones cutáneas bullosas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones locales en el lugar de inyección intravenosa.
No conocido: edema

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Los perfiles de reacciones adversas en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Hay experiencia limitada en sobredosis por ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los notificados por pacientes recibiendo ondansetrón a las dosis recomendadas (ver sección 4.8). Se han notificado manifestaciones que incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV transitorio de segundo grado. Ondansetrón prolonga el intervalo QT con una tendencia dosis dependiente. Se recomienda una monitorización del ECG en casos de sobredosis.

Población pediátrica

Se han notificado casos en niños con síndrome de serotonina tras una sobredosis accidental oral de ondansetrón (ingestión en exceso estimada de 4 mg/kg) en lactantes y niños de 12 meses a 2 años.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para ondansetrón, por tanto, en los casos de sospecha de sobredosis se proporcionará el tratamiento sintomático y complementario que resulte apropiado.

El control adicional debe seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Instituto Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

No se recomienda 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 la serotonina (5HT₃)
Código ATC: A04AA01

Mecanismo de acción

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor 5HT₃.

Se desconoce su mecanismo de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los fármacos utilizados en la quimioterapia y la radioterapia pueden producir la liberación de 5HT en el intestino delgado, lo que inicia el reflejo del vómito mediante la activación de las vías aferentes vagales a través de los receptores 5HT₃. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales también puede liberar 5HT en el área postrema, localizada en la base del cuarto ventrículo, lo que también favorece la emesis a través de un mecanismo central. Por tanto, el efecto del ondansetrón en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia podría deberse al antagonismo de los receptores 5HT₃ en las neuronas localizadas en el sistema nervioso periférico y central.

Se desconocen los mecanismos de acción en las náuseas y vómitos postoperatorios, pero puede haber vías comunes con las náuseas y vómitos inducidos por citotóxicos.

Las investigaciones han demostrado que ondansetrón no interfiere con el funcionamiento psicomotor y no tiene efecto sedante.

Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina. Los estudios clínicos muestran que otras formulaciones de ondansetrón, como los supositorios, son menos eficaces en el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por cisplatino que ondansetrón inyectable/en comprimidos.

Prolongación del QT

Se evaluó el efecto del ondansetrón en el intervalo QTc a través de un estudio cruzado, doble ciego, aleatorio, positivo (moxifloxacino) y placebo controlado en 58 adultos sanos, hombres y mujeres. Se utilizaron dosis de ondansetrón de 8 y 32 mg infundidas por vía intravenosa durante 15 minutos. En la mayor dosis probada de 32 mg, la media máxima (límite superior de 90% CI) la diferencia en el QTcF del placebo después de corrección de la línea de base fue de 19,6 (21,5) mseg. A la menor dosis probada de 8 mg, la media máxima (límite superior de 90% CI) la diferencia en el QTcF del placebo después de corrección de la línea de base fue de 5,8 (7,8) mseg. En este estudio no hubo mediciones del QTcF superiores a 480 ms y ninguna prolongación de QTcF fue mayor de 60 mseg. No se observaron cambios significativos en los intervalos PR o QRS electrocardiográficos medidos.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y las náuseas inducidas por la quimioterapia para el tratamiento del cáncer se evaluó en un estudio aleatorizado y doble ciego en 415 pacientes de 1 a 18 años de edad (S3AB3006). En los días de administración de la quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón a dosis de 5 mg/m² vía intravenosa más 4 mg de ondansetrón por vía oral entre 8 y 12 horas después, o bien ondansetrón a dosis de 0,45 mg/kg vía intravenosa más placebo por vía oral entre 8 y 12 horas después. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de quimioterapia se alcanzó en el 49% (5 mg/m² vía intravenosa y 4 mg de ondansetrón por vía oral) y el 41% (0,45 mg/kg vía intravenosa más placebo por vía oral) de los casos de ambos grupos, respectivamente.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 438 niños de 1 a 17 años de edad (S3AB4003), se consiguió un control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia en:

El 73% de los casos cuando se administró ondansetrón por vía intravenosa a dosis de 5 mg/m² por vía intravenosa junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral

El 71% de los casos cuando se administró ondansetrón en forma de jarabe a dosis de 8 mg más 2-4 mg de dexametasona por vía oral en los días de la quimioterapia.

Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencia en la incidencia global o la naturaleza de los eventos adversos entre los dos grupos.

La eficacia de ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses de edad se investigó en un estudio abierto y no comparativo con un solo grupo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa, administradas 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia y entre 4 y 8 horas después de recibir la primera dosis. El control completo de la emesis se consiguió en el 56% de los pacientes.

En otro estudio abierto (S3A239) con un solo grupo de pacientes no quirúrgicos se investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguido de dos dosis de ondansetrón de 4 mg en niños < 12 años y 8 mg en niños ≥ 12 años (número total de niños = 28). El control completo de la emesis se consiguió en el 42% de los pacientes.

PONV

La eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios se investigó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 670 niños de 1 a 24 meses (edad postconcepcional ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Se planificó una cirugía programada con anestesia general para los pacientes, que tenían una ASA ≤ III. Se administró una dosis única de ondansetrón de 0,1 mg/kg en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que tuvo al menos un episodio de emesis durante el periodo de evaluación de 24 horas (población ITT) fue mayor en los pacientes placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% frente al 11%, $p < 0,0001$).

Se han realizado 4 estudios doble ciego controlados con placebo en 1469 pacientes mujeres y hombres (de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis única intravenosa de ondansetrón (0,1 mg/kg para pacientes pediátricos que pesaban 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos que pesaban más de 40 kg, número de pacientes=735) o placebo (número de pacientes =734). El fármaco en estudio se administró durante al menos 30 segundos inmediatamente antes o después de la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más efectivo 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 PONV en pacientes pediátricos – Respuesta al tratamiento después de 24 horas

Estudio	Variable de interés	Ondansetrón %	Placebo %	Valor de p
S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Sin náuseas	64	51	0,004
S3GT11	Sin vómitos	60	47	0,004

RC = sin episodios eméticos, medicación de rescate o retirada

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina en plasma.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se modifican tras la administración de dosis repetidas.

a) Características generales de ondansetrón

Absorción

Después de la administración oral de 8 mg, se alcanza una concentración plasmática máxima de 30 mg/ml después de aproximadamente 1,5 horas. Con dosis superiores a 8 mg, la exposición a ondansetrón aumenta de forma más que proporcional a la dosis.

La biodisponibilidad media en voluntarios varones sanos tras la administración de un solo comprimido de 8 mg es de aproximadamente el 55 al 60%.

La biodisponibilidad en presencia de alimentos es un 17% mayor. Este aumento no es significativo.

Tras la administración i.v. de ondansetrón, se obtiene una exposición sistémica comparable.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas es del 70 al 76%. El volumen de distribución teórico es de 2,5 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Ondansetrón se metaboliza principalmente en el hígado por varias enzimas del citocromo P450: CYP3A4, CYP1A2 y CYP2D6. La ausencia de la enzima CYP2D6 (fenotipo 2D6 "mal metabolizador") no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ondansetrón.

Eliminación

Los metabolitos se excretan en las heces y en la orina. Menos del 5% de ondansetrón se excreta sin cambios en la orina. La semivida terminal del ondansetrón tras la administración oral o i.v. es aproximadamente la misma y es de unas 3 horas.

La farmacocinética de ondansetrón es generalmente lineal, con sólo pequeñas desviaciones durante la fase de acumulación hasta el estado estable.

b) Características de los pacientes

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)

En los pacientes pediátricos de 1 a 4 meses de edad (n = 19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado según el peso fue un 30% más lento que en los pacientes de 5 a 24 meses (n = 22) pero comparable al de los pacientes de 3 a 12 años. La semivida en la población de pacientes de 1 a 4 meses de edad alcanzó una media de 6,7 horas comparado con 2,9 horas en los pacientes de los grupos de 5 a 24 meses y 3 a 12 años de edad. Las diferencias de los parámetros farmacocinéticos de la población de pacientes de 1 a 4 meses se pueden explicar en parte por un mayor porcentaje de fluidos corporales total en recién nacidos y lactantes y el mayor volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles, como ondansetrón.

En pacientes pediátricos de 3 a 12 años sometidos a cirugía programada con anestesia general, los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución de ondansetrón se redujeron en comparación con los valores observados en pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron linealmente con el peso, y a los 12 años de edad los valores se acercaron a los comunicados en adultos jóvenes. Cuando el aclaramiento y el volumen de distribución se normalizaron según el peso corporal los valores de estos parámetros fueron similares entre las poblaciones de diferentes grupos de edad. El uso de una posología ajustada según el peso compensa los cambios relacionados con la edad y permite normalizar la exposición sistémica en los pacientes pediátricos.

Tabla 4. Farmacocinética en pacientes pediátricos de entre 1 mes y 18 años

Estudio	Población de pacientes (dosis intravenosa)	Edad	N	AUC	CL	VD _{ss}	T _{1/2}
				(ng.u/ml)	(l/u/kg)	(l/kg)	(u)
				Media geométrica			Media
S3A40319 ¹	Operación (0,1 or 0,2 mg/kg)	1-4 meses	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Operación (0,1 or 0,2 mg/kg)	5-24 meses	22	236	0,581	2,3	2,9

	mg/kg)						
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Cáncer/ operación (0,15 mg/kg cada 4 h /0,1 or 0,2 mg/kg)	1-48 meses	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Operación (2 mg or 4 mg)	3-12 años	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancer (0,15 mg/kg cada 4 h)	4-18 años	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Dosis única intravenosa de ondansetrón: 0,1 o 0,2 mg/kg

2 Población PK: 64% de pacientes con cáncer y 36% de pacientes quirúrgicos

3 Población estimada; AUC basado en una dosis de 0,15 mg/kg

4 Dosis única intravenosa de ondansetrón: 2 mg (3-7 años) o 4 mg (8-12 años).

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de entre 1 mes y 44 años de edad después de la administración intravenosa de ondansetrón. En base a este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón después de una administración oral o intravenosa en niños y adolescentes era comparable a la de los adultos, a excepción de los bebés de entre 1 a 4 meses. El volumen se relacionó con la edad y fue menor en adultos que en bebés y niños. El aclaramiento se relacionó con el peso pero no con la edad, a excepción de los neonatos de entre 1 y 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en los bebés de entre 1 y 4 meses o simplemente variabilidad inherente debido al bajo número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Debido a que los pacientes de menos de 6 meses de edad sólo reciben una dosis única en PONV la disminución del aclaramiento no es probable que sea clínicamente relevante.

Pacientes de edad avanzada

En estudios tempranos en fase I con ancianos voluntarios sanos se ha demostrado un ligero descenso del aclaramiento dependiente de la Edad, y un incremento en la semivida de ondansetrón. Sin embargo, a pesar de la amplia variabilidad inter-individual, 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.

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 tras la inyección i.v. de ondansetrón. Existe información específica sobre la pauta posológica de la administración intravenosa, en pacientes mayores de 65 -75 años y también para pacientes mayores de 75 años (ver sección 4.2). Para las formulaciones orales y el supositorio, no es necesario ajustar las recomendaciones de dosificación.

Pacientes con Insuficiencia hepática

Después de la administración oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave se redujo considerablemente el aclaramiento sistémico de ondansetrón, con una prolongación de las semividas de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad oral que se aproxima al 100% debido al descenso del metabolismo presistémico. La farmacocinética de ondansetrón después de su administración en supositorios no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 31-60 ml/min) se reducen tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución lo que da lugar a una semivida de

eliminación más larga (6,5 h tras la administración i.v. y 7,1 h tras la administración oral). Este aumento no es clínicamente significativo. Un estudio en pacientes sometidos a hemodiálisis ((aclaramiento de creatinina < 15 ml/min) mostró una farmacocinética inalterada del ondansetrón (estudiado entre diálisis).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas en una proporción leche:plasma de 5,2:1.

En estudios de desarrollo embrionario y fetal en ratas y conejos y en estudios de toxicidad del desarrollo pre y postnatal en ratas no hubo efectos significativos de ondansetrón en los animales de la madre, en el desarrollo de las crías y en el rendimiento reproductivo. Las dosis fueron aproximadamente 6 y 24 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos, en función de la superficie corporal.

Un estudio en canales iónicos cardíacos humanos clonados ha demostrado que ondansetrón, en concentraciones clínicamente relevantes, tiene el potencial de afectar a la repolarización cardíaca a través del bloqueo de los canales de potasio hERG. Se observó una prolongación del QT dependiente de la dosis en un estudio detallado del QT en voluntarios humanos (ver sección 5.1).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Citrato sódico
Cloruro sódico
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico, concentrado (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Envase sin abrir:

3 años.

Inyección:

El medicamento deberá ser utilizado inmediatamente después de abrir el envase por primera vez.

Perfusión:

Tras la dilución con los diluyentes recomendados, se ha demostrado la estabilidad física y química en condiciones de uso durante 7 días a 25°C y 2°-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempos de almacenamiento en condiciones de uso antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberían superar las 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

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

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio tipo I, transparentes

2 ml:

Tamaño de los envases: envase de cartón con 10 ampollas.
 envase de cartón con 5 ampollas.

4 ml:

Tamaño de los envases: envase de cartón con 10 ampollas.
 envase de cartón con 5 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución no debe esterilizarse en autoclave.

Ondansetrón sólo debe mezclarse con las soluciones para perfusión recomendadas:

Solución para perfusión intravenosa BP de cloruro sódico 0,9% p/v

Solución para perfusión intravenosa BP de glucosa 5% p/v

Solución para perfusión intravenosa BP de manitol 10% p/v

Soluciones de Ringer para perfusión intravenosa

Solución para perfusión intravenosa BP de cloruro potásico 0,3% p/v y cloruro sódico 0,9% p/v

Solución para perfusión intravenosa BP de cloruro potásico 0,3% p/v y glucosa 5% p/v

Se ha demostrado la estabilidad de Ondansetrón después de su dilución con los líquidos para perfusión recomendados en concentraciones de 0,016 mg/ml y 0,64 mg/ml.

Se han llevado a cabo estudios de compatibilidad en bolsas para perfusión de cloruro de polivinilo con sistemas de administración de cloruro de polivinilo, bolsas para perfusión de polietileno, frascos de vidrio tipo 1 y jeringas de polipropileno. Se ha demostrado que las diluciones de Ondansetrón en una solución inyectable de manitol al 10%, solución de Ringer inyectable, solución inyectable de cloruro potásico al 0,3% y cloruro sódico al 0,9%, solución inyectable de cloruro potásico al 0,3% y dextrosa al 5%, solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% y solución inyectable de glucosa al 5% se mantienen estables en bolsas para perfusión de cloruro de polivinilo y sistemas de administración de cloruro de polivinilo, bolsas para perfusión de polietileno, frascos de vidrio tipo 1 y jeringas de polipropileno.

Compatibilidad con otros fármacos: Ondansetrón se puede administrar mediante perfusión intravenosa usando una solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% y dextrosa al 5% a una velocidad de 1 mg/hora, por ejemplo, utilizando una bolsa de perfusión o una bomba de jeringa. Los siguientes fármacos pueden administrarse utilizando una conexión en Y en el sistema de administración de Ondansetrón con concentraciones de ondansetrón de entre 16 y 160 microgramos/ml (es decir, 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml, respectivamente);

Cisplatino: concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (es decir, 240 mg en 500 ml) administrado durante un periodo de 1-8 horas.

Carboplatino: concentraciones entre 0,18 mg/ml y 9,9 mg/ml (es decir, 90 mg en 500 ml hasta 990 mg en 100 ml), administrado durante un periodo de entre 10 minutos y una hora.

Etopósido: concentraciones entre 0,14 mg/ml y 0,25 mg/ml (es decir, 72 mg en 500 ml hasta 250 mg en 1 litro), administrado durante un periodo de entre 30 minutos y una hora.

Ceftazidima: dosis entre 250 mg y 2000 mg reconstituida con agua para inyectables BP según las recomendaciones del fabricante (es decir, 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima), administrada en forma de inyección en bolo durante un periodo aproximado de cinco minutos.

Ciclofosfamida: dosis entre 100 mg y 1 g reconstituida con agua para inyectables BP, 5 ml para 100 mg de ciclofosfamida, según las recomendaciones del fabricante y administrada en forma de inyección en bolo durante un periodo aproximado de cinco minutos.

Doxorubicina: dosis entre de 10 mg y 100 mg reconstituida con agua para inyectables BP, 5 ml para 10 mg de doxorubicina, según las recomendaciones del fabricante y administrada en forma de inyección en bolo durante un periodo aproximado de cinco minutos.

Dexametasona: se puede administrar el fosfato sódico de dexametasona a dosis de 20 mg en forma de inyección intravenosa lenta durante 2-5 minutos a través de la conexión en Y de un sistema de perfusión con el que se administren 8 o 16 mg de ondansetrón diluidos en 50-100 ml de una solución para perfusión compatible durante un periodo aproximado de 15 minutos. Se ha confirmado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y el ondansetrón, lo que avala la administración de estos fármacos a través del mismo sistema con concentraciones de 32 microgramos-2,5 mg/ml para el fosfato sódico de dexametasona y 8 microgramos-0,75 mg/ml para ondansetrón.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso (también después de la dilución). Sólo deben utilizarse soluciones transparente libres de partículas.

Las soluciones diluidas deben almacenarse protegidas de la luz.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center,
Moll de Barcelona s/n,
Edifici Est, 6ª planta,
08039 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72117

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

Abril 2011 / Noviembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2022