

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Bluefish 4mg comprimidos bucodispersables EFG  
Ondansetrón Bluefish 8mg comprimidos bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón Bluefish 4 mg cada comprimido bucodispersable contiene 4 mg de ondansetrón.  
Ondansetrón Bluefish 8 mg cada comprimido bucodispersable contiene 8 mg de ondansetrón.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Ondansetrón Bluefish 4 mg: Aspartamo (E951) 0,88 mg, sorbitol (E420) hasta 8,442 mg, glucosa 0,3168 mg, maltodextrina 0,0898 mg y dióxido de azufre (E220) 0,000006 mg.

Ondansetrón Bluefish 8 mg: Aspartamo (E951) 1,76 mg, sorbitol (E420) hasta 16,884 mg, glucosa 0,6336 mg, maltodextrina 0,179 mg y dióxido de azufre (E220) 0,000012 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Comprimido de color blanco, plano, redondo y biselado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### Adultos:

Control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos (NVPO).

##### Población pediátrica:

Control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños de  $\geq 6$  meses de edad.  
Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños de  $\geq 1$  mes de edad.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral. Colocar el comprimido bucodispersable encima de la lengua donde se dispersará en segundos.

Para cada régimen de dosificación están disponibles dosis y formulaciones adecuadas.

#### **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia.**

##### Adultos:

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía de acuerdo con las dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos utilizados. La vía de administración y dosis de ondansetrón deben ser flexibles y deberán seleccionarse como sigue.

#### *Quimioterapia y radioterapia emetógenas:*

En pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia emetógenas ondansetrón puede administrarse por vía oral o intravenosa.

En la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, ondansetrón deberá administrarse por vía intravenosa justo antes del tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

Para administración oral: una dosis de 8 mg, 1-2 horas antes del tratamiento, seguida de 8 mg, 12 horas más tarde.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, se deberá continuar administrando ondansetrón por vía oral durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

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

#### *Quimioterapia altamente emetógena:*

En los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas) se recomienda administrar ondansetrón por vía intravenosa.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, se deberá continuar administrando ondansetrón por vía oral durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

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

#### Población pediátrica

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

La dosis en las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia se puede calcular en función del área de superficie corporal (SC) o del peso- ver a continuación. La dosis calculada en base al peso resulta más alta como dosis diarias totales comparadas con las calculadas en función del SC (ver sección 4.4 y 5.1).

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. Tampoco se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre la utilización de ondansetrón en las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

#### Posología según la superficie corporal

Ondansetrón se debe administrar inmediatamente antes de la quimioterapia mediante una inyección intravenosa única de  $5\text{mg}/\text{m}^2$ . La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg.

El tratamiento oral puede comenzarse 12 horas después y deberá continuarse durante 5 días, ver Tabla 1, a continuación.

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

**Tabla 1: Dosis basada en la superficie corporal en quimioterapia – Niños de  $\geq 6$  meses de edad y adolescentes**

Superficie Corporal	Día 1 <sup>(a,b)</sup>	Días 2-6 <sup>(b)</sup>
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> por vía intravenosa seguido 2 mg vía oral tras 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
$> 0.6 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> por vía intravenosa. seguido 4 mg vía oral tras 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

a- La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg

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

La dosis de 2 mg no puede obtenerse con las presentaciones orales de 4 mg ya que estas no han sido fabricadas para romperse en dos mitades iguales.

#### Posología según el peso corporal

La dosificación basada en el peso corporal da lugar a dosis diarias totales superiores a las obtenidas cuando se calculan en función de la superficie corporal – ver secciones 4.4 y 5.1.

Ondansetrón se debe administrar inmediatamente antes de la quimioterapia como una inyección intravenosa única de 0,15mg/kg. La dosis intravenosa no debe superar los 8 mg

Posteriormente se pueden administrar dos dosis intravenosas a intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe superar la dosis de un adulto de 32 mg. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y mantenerse un periodo de hasta 5 días. Ver Tabla 2, a continuación

**Tabla 2: Dosificación basada en el peso corporal en quimioterapia - Niños de  $\geq 6$  meses de edad y adolescentes**

Peso	Día 1 <sup>(a,b)</sup>	Días 2-6 <sup>(b)</sup>
$\leq 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0.15mg/kg a intervalos de 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
$> 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0.15mg/kg a intervalos de 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

a -La dosis intravenosa no debe exceder los 8 mg

b- La dosis diaria total no debe exceder la dosis de un adulto de 32 mg

La dosis de 2 mg no puede obtenerse con las presentaciones orales de 4 mg ya que estas no han sido fabricadas para romperse en dos mitades iguales.

#### ***Población de edad avanzada:***

Ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años sin variar la dosis, frecuencia de dosificación o vía de administración.

Ver también “Poblaciones especiales”.

## *Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)*

### Adultos

#### *Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)*

Ondansetrón se puede administrar por vía oral o intravenosa para prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

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

Alternativamente, 8 mg una hora antes de la anestesia seguida por dos dosis adicionales de 8 mg a intervalos de 8 horas.

#### *Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos:*

Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda la administración intravenosa.

### Población pediátrica

#### *Náuseas y vómitos postoperatorios en niños de $\geq 1$ mes y adolescentes*

Formulaciones orales:

No se han realizado estudios sobre la utilización por vía oral de ondansetrón en la prevención o tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios; se recomienda la administración mediante inyección intravenosa lenta.

Formulaciones inyectables:

Para la prevención de NVPO en pacientes pediátricos que vayan a ser sometidos a una intervención bajo anestesia general, una dosis única de intravenosa puede ser administrada por infusión intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con dosis de 0.1 mg/Kg hasta 4mg, antes de o después de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de PONV después de una cirugía con anestesia general, se puede administrar una dosis única de ondansetrón por inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos), de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

No se dispone de datos sobre el uso de ondansetrón en el tratamiento de la emesis postoperatoria en niños menores de 2 años de edad.

### Población de edad avanzada

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

Ver también “Poblaciones especiales”.

### **Poblaciones especiales**

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

#### Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con disfunción moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes no debe excederse una dosis diaria total de 8 mg.

#### Pacientes con metabolismo lento de esparteína/debrisoquina

La semivida de eliminación de ondansetrón no está alterada en los pacientes considerados como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por tanto, en estos pacientes la administración repetida de ondansetrón no conducirá a unos niveles de exposición al fármaco diferentes de los de la población general. No se requiere variar la dosis diaria o la frecuencia de dosis.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo (ondansetrón) o a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>3</sub> (ej. granisetron, dolasetron) 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 notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT<sub>3</sub>.

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.

Se han notificado muy raramente y predominantemente con ondansetrón por vía intravenosa, cambios transitorios en el electrocardiograma (ECG) incluyendo prolongaciones en el intervalo QT. Se aconseja precaución en pacientes con arritmias o trastornos de la conducción cardiaca o a pacientes que están siendo tratados con agentes antiarrítmicos o  $\beta$ -bloqueantes o con un desequilibrio electrolítico.

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.

#### Población Pediátrica

Los episodios respiratorios se deben tratar sintomáticamente y los profesionales clínicos deben prestarles una especial atención ya que pueden ser precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Se debe vigilar cuidadosamente la función hepática de los pacientes pediátricos que reciban ondansetrón con agentes quimioterápicos hepatotóxicos.

#### *Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia*

Cuando se calcula la dosis en mg/kg de peso corporal y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será más alta que si se administra una dosis única de 5 mg/m<sup>2</sup> seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos. La comparación entre ensayos indica una eficacia similar de ambos regímenes (ver sección 5.1).

#### Advertencias sobre excipientes

Ondansetrón Bluefish comprimidos bucodispersables contiene aspartamo (E 951). El aspartamo se hidroliza en el tracto gastrointestinal cuando se ingiere por vía oral. Uno de los principales productos de hidrólisis es la fenilalanina. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN). No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes por debajo de 12 semanas de edad.

Ondansetrón Bluefish comprimidos bucodispersables contiene sorbitol (E 420). Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Ondansetrón Bluefish comprimidos bucodispersables contiene glucosa y maltodextrina. Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Puede producir caries.

Ondansetrón Bluefish comprimidos bucodispersables contiene dióxido de azufre (E220). Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene “dióxido de azufre”.

Ondansetrón Bluefish comprimidos bucodispersables contiene sodio. Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **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 farmacocinética cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, propofol o tiopental.

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 (p. ej. deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

##### 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.

##### Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:

En pacientes tratados con potentes inductores del CYP3A4 (p. ej. fenitoína, carbamazepina y rifampicina) se cuadruplicó el aclaramiento oral de ondansetrón y se redujeron las concentraciones plasmáticas de ondansetrón. Es probable que se deba realizar un ajuste de la dosis.

##### Tramadol:

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

La administración de ondansetrón junto con fármacos que pueden prolongar el segmento QT puede dar lugar a una prolongación QT adicional. La utilización concomitante de ondansetrón con fármacos cardiotoxicos (p. ej.: antraciclinas) puede incrementar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

#### **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

Se ha demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales en periodo de lactancia (ver sección 5.3.).

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**

En ensayos psicomotores, ondansetrón no alteró la capacidad psicomotora ni causó sedación.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) incluyendo notificaciones aisladas. Las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron principalmente a partir de datos de ensayos clínicos. Las reacciones adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos post-comercialización. Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis recomendadas estándar de ondansetrón, de acuerdo con la indicación y formulación.

##### Trastornos del sistema inmunológico

*Raras:* Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia.

##### Trastornos del sistema nervioso

*Muy frecuentes:* Cefalea.

*Poco frecuentes:* Convulsiones, alteraciones del movimiento incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y disquinesia se han observado sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes

*Raras:* Mareos durante la administración intravenosa, que en la mayoría de los casos es evitada o resuelta con un aumento del tiempo de infusión.

#### Trastornos oculares

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

*Muy raras:* ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa.

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

#### Trastornos cardíacos

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

Muy raramente se han recibido notificaciones de cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT.

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

#### Trastornos vasculares

*Frecuentes:* Sensación de enrojecimiento o calor.

*Poco frecuentes:* Hipotensión.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

*Poco frecuentes:* Hipo.

#### Trastornos gastrointestinales

*Frecuentes:* Estreñimiento.

#### Trastornos hepatobiliares

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

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

#### 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: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)



## 4.9. Sobredosis

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosificación con ondansetrón; sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. Se han notificado manifestaciones que incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV transitorio de segundo grado. En todos los casos, los acontecimientos se resolvieron completamente. No hay un antídoto específico para ondansetrón; por consiguiente, en caso de sospecha de sobredosificación, se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte que resulte apropiado.

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

### 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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Antagonistas de serotonina (5HT<sub>3</sub>), código ATC: A04AA01.

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5HT<sub>3</sub>. No se conoce su mecanismo exacto de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden causar liberación de 5HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5HT<sub>3</sub> de las vías aferentes vagales. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales puede causar también una liberación de 5HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover emesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el control de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5HT<sub>3</sub> sobre las neuronas situadas tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Periférico. No se conocen los mecanismos de acción de ondansetrón en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por agentes citotóxicos.

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática.

No se ha establecido el papel del ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos.

### **Población Pediátrica**

#### *Nausea y vómitos inducidos por quimioterapia*

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y las náuseas inducidas por quimioterapia se evaluó en un ensayo aleatorizado doble ciego en 415 pacientes de 1 a 18 años de edad. En el día de la quimioterapia los pacientes recibieron ondansetrón 5 mg/m<sup>2</sup> intravenoso + ondansetrón 4 mg oralmente de 8 a 12 horas después u ondansetrón 0.45 mg/kg intravenoso + placebo oralmente. de 8 a 12 horas después. Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de jarabe de ondansetrón, dos veces al día durante 3 días. En el peor día de quimioterapia se consiguió el control completo de la emesis en el 49% (5 mg/m<sup>2</sup> intravenoso + ondansetrón 4 mg oralmente) y en el 41% (0.45 mg/kg intravenoso. + placebo oral). Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de jarabe de ondansetrón dos veces al día durante 3 días.

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado frente a placebo en 438 pacientes de 1 a 17 años de edad demostró un control completo de la emesis en el peor día de quimioterapia en el 73% de los pacientes cuando el ondansetrón se administraba intravenosamente a una dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> junto con 2-4 mg de dexametasona oral y en el 71% de los pacientes cuando ondansetrón se administraba como jarabe a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona por vía oral, en los días de la quimioterapia. Ambos grupos recibían post-quimioterapia 4 mg de jarabe de ondansetrón dos veces al día durante dos días.

Se investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses de edad en un estudio abierto, de un solo grupo, no comparativo. Todos los niños recibieron tres dosis de 0.15 mg/kg de ondansetrón intravenoso, administradas 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia, y a las 4 y 8 horas después de la primera dosis. Se consiguió un control completo de la emesis en el 56% de los pacientes.

Otro estudio abierto, de un único grupo, no comparativo investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguida de dos dosis orales de 4 mg en niños menores de 12 años y de 8 mg en niños de 12 años o mayores (nº total de niños n= 28). Se consiguió el control completo de la emesis en el 42% de los pacientes.

#### *Prevención de las náuseas y vómitos post operatorios*

Se investigó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios en un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado frente a placebo en 670 niños de 1 a 24 meses de edad (edad post-concepcional =44 semanas, peso = 3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para cirugía con anestesia general y tenían un estatus ASA = III. Se administró una dosis única de ondansetrón de 0.1 mg/kg en los 5 minutos previos a la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que experimentaron al menos un episodio emético durante el periodo de evaluación de 24 horas (ITT) fue superior en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% vs. 11%, p <0.0001).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe rápidamente con una concentración plasmática máxima de 30ng/ml a las aproximadamente 1,5 horas tras la administración de una dosis de 8mg. Las formulaciones en jarabe y comprimidos son bioequivalentes y tienen una biodisponibilidad oral absoluta del 60%. Con respecto a dosis superiores a 8mg, el incremento que se produce en la exposición sistémica del ondansetrón con relación a la dosis supera la proporcionalidad; esto puede reflejar una cierta reducción en el metabolismo de primer paso al administrarse dosis orales más altas. La biodisponibilidad se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no así por los antiácidos. La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vías oral, intramuscular e intravenosa es similar, con una semivida de eliminación de unas 3 horas y un volumen de distribución en equilibrio de unos 140 litros. Ondansetrón no se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (70-76 %). Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La ausencia de la enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida.

Estudios llevados a cabo con voluntarios de edad avanzada sanos han mostrado ligeros incrementos asociados a la edad, aunque de escasa significación clínica, tanto de la biodisponibilidad oral como de la semivida de eliminación de ondansetrón. La disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la tasa y velocidad de absorción por vía oral y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

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

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

En los pacientes pediátricos de 3 a 12 años sometidos a cirugía con anestesia general, los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución del ondansetrón estaban reducidos en comparación con los valores de la población adulta. Ambos parámetros aumentaron de forma lineal con el peso y a los 12 años de edad se aproximaban a los de los adultos jóvenes. Cuando los valores del aclaramiento y del volumen de distribución se normalizaron respecto al peso corporal, los valores eran similares en las poblaciones de los diferentes grupos de edad. La utilización de la dosificación basada en el peso corporal compensa los cambios relacionados con la edad y es eficaz para normalizar la exposición sistémica en la población pediátrica.

Se realizó un estudio farmacocinético poblacional en 74 pacientes con cáncer con edades comprendidas entre los 6 a 48 meses y 41 pacientes quirúrgicos con edades entre 1 a 24 meses tras la administración intravenosa de ondansetrón. Basándose en este análisis poblacional farmacocinético de pacientes entre 1 mes y 48 meses, la administración de una dosis de adulto (0,15mg/Kg intravenosamente cada 4 horas durante 3 dosis) resultaría en una exposición sistémica (ABC) comparable a la observada en pacientes quirúrgicos pediátricos (5 a 24 meses), pacientes pediátricos con cáncer (3 a 12 años), a dosis similares, como muestra la Tabla C. Esta exposición (ABC) es consistente con la relación de exposición-eficacia descrita anteriormente en pacientes pediátricos con cáncer, que mostraron un índice de respuesta del 50% al 90% con valores AUC entre 170 a 250ng h/mL.

**Tabla C. Farmacocinética en pacientes pediátricos de edades entre 1 mes y 18 años.**

Estudio	Población (Dosis Intravenosa)	Edad	N	AUC	CL	Vd <sub>ss</sub>	T <sub>1/2</sub>
				(ng,h/mL)	(L/h/kg)	(L/kg)	(h)
				Media Geométrica			Media
S3A40319 <sup>1</sup>	Cirugía (0,1 o 0,2mg/kg)	1 a 4 meses	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 <sup>2</sup>	Cirugía (0,1 o 0,2mg/kg)	5 a 24 meses	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK <sup>2,3</sup>	Cáncer/ Cirugía (0,15mg/kg q <sup>4h</sup> / 0,1 pr 0,2/kg)	1 a 48 meses	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 <sup>4</sup>	Cirugía (2mg o 4mg)	3 a 12 años	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A,150	Cáncer (0,15mg/kg q <sup>4h</sup> )	4 a 18 años	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Ondansetrón a dosis intravenosa única de 0,1 o 0,2mg/kg

- 2 Población PK Pacientes: 64% cáncer y 36% cirugía,
- 3 Estimaciones poblacionales; AUC basada en una dosis de 0,15mg/kg,
- 4 Ondansetrón a dosis única intravenosa: 2mg (3 a 7 años) o 4mg (8 a 12 años)

### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina >15 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 (5,4h). Un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis (evaluados entre diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón, tras la administración intravenosa, era esencialmente la misma.

### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón, administrado oral, intravenoso o intramuscular, se ve notablemente reducido, con aumento de las semividas de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo presistémico.

Para dosis superiores a 8mg el aumento de la exposición sistémica a ondansetrón es mayor que proporcional; esto puede ser reflejo de una disminución del metabolismo de primer paso a dosis superiores. La biodisponibilidad, después de la administración oral, es ligeramente aumentada por la presencia de alimentos pero inalterada por los antiácidos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche en la rata en una proporción leche/plasma de 5,2 a 1.

Un estudio realizado en canales iónicos cardíacos humanos clonados ha demostrado que ondansetrón puede potencialmente afectar la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales HERG de potasio.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Aspartamo (E951)

Crospovidona tipo B

Estearato de magnesio

Celulosa microcristalina

Pharmaburst: TM C1, (manitol E421, sorbitol E420, crospovidona tipo A y dióxido de silicio coloidal)

Sabor de fresa: (glucosa, maltodextrina, goma arábiga E414, 2.3% y dióxido de azufre E220).

Fumarato de estearilo y sodio.

## **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Conservar por debajo de 30 °C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ondansetrón Bluefish comprimidos bucodispersables está disponible en blísters de monodosis de OPA/Alu/PVC-Alu, conteniendo los envases: 6, 10, 14, 20, 30, 50, 60 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases .

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna en especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Bluefish Pharmaceuticals AB,  
P.O.Box 49013,  
10028 Estocolmo,  
Suecia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ondansetrón Bluefish 4mg comprimidos bucodispersables EFG: 72468

Ondansetrón Bluefish 8mg comprimidos bucodispersables EFG: 72469

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

Enero 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)