

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Setofilm 4 mg películas bucodispersables EFG

Setofilm 8 mg películas bucodispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Setofilm 4 mg películas bucodispersables:

Cada película bucodispersable contiene 4 mg de ondansetrón (como base)

Setofilm 8 mg películas bucodispersables:

Cada película bucodispersable contiene 8 mg de ondansetrón (como base)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Película bucodispersable.

Setofilm 4 mg películas bucodispersables:

Película fina, blanca, rectangular (de 3 cm<sup>2</sup> de tamaño) y de rápida dispersión.

Setofilm 8 mg películas bucodispersables:

Película fina, blanca, rectangular (de 6 cm<sup>2</sup> de tamaño) y de rápida dispersión.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### *Adultos:*

- Profilaxis de las náuseas y los vómitos agudos inducidos por el uso de quimioterapia moderadamente emetógena.
- Profilaxis y tratamiento de las náuseas y los vómitos tardíos inducidos por el uso de quimioterapia moderada a altamente emetógena
- Profilaxis y tratamiento de las náuseas y los vómitos agudos y tardíos inducidos por radioterapia altamente emetógena.
- Profilaxis y tratamiento de las náuseas y los vómitos posoperatorios (NVPO).

##### *Población pediátrica:*

- Tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en niños de edad igual o superior a 6 meses.

- Profilaxis y tratamiento de las náuseas y los vómitos posoperatorios (NVPO) en niños de edad igual o superior a 4 años.

## 4.2. Posología y forma de administración

Setofilm está indicado solamente para su uso por vía oral. Consulte el correspondiente resumen de las características del medicamento para otras formas de dosificación de ondansetrón.

El uso de este medicamento puede ser recomendable en pacientes con un riesgo alto de aspiración. Puede resultar útil para pacientes que tienen dificultades para tragar, como en el caso de niños y ancianos.

### Forma de administración

- La película bucodispersable debe retirarse de su sobre individual con cuidado de no dañarla.
- Abra el sobre solamente por la pestaña de rasgado y rásguela lentamente. No corte el sobre.
- Antes de usarla, compruebe que la película no está deteriorada. Debe usar únicamente películas intactas.
- La boca de los pacientes debe estar vacía y los dedos deben estar secos antes de depositar la película bucodispersable sobre la lengua.
- La película debe desintegrarse en la lengua sin agua en pocos segundos (en saliva que debe tragarse posteriormente).

## Posología

### 4.2.1 Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

#### Adultos:

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según las dosis y las combinaciones de tratamientos de quimioterapia y radioterapia que se utilicen. La selección del régimen posológico debe determinarse por la gravedad del desafío emetógeno.

#### *Quimioterapia y radioterapia emetógenas*

Ondansetrón se puede administrar por vía rectal, oral, intravenosa o intramuscular.

Setofilm es una formulación para la administración oral. La dosis recomendada es de 8 mg, 1 a 2 horas antes del tratamiento, seguidos de 8 mg por vía oral 12 horas más tarde.

Para la protección contra los vómitos tardíos o prolongados después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con Setofilm deberá continuarse hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada es de 8 mg dos veces al día.

#### *Quimioterapia altamente emetógena (p. ej.: dosis alta de cisplatino)*

Ondansetrón se puede administrar por vía oral, rectal, intravenosa o intramuscular.

Setofilm es una formulación para la administración oral. La dosis oral recomendada es de 24 mg administrados conjuntamente con 12 mg de fosfato sódico de dexametasona oral, 1 a 2 horas antes del tratamiento.

Para la protección contra los vómitos tardíos o prolongados después de las primeras 24 horas, el tratamiento oral con Setofilm deberá continuarse hasta 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada es de 8 mg dos veces al día.

### **Población pediátrica:**

#### **Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)**

La dosis para NVIQ se puede calcular en función del área de superficie corporal (ASC) o el peso (véase la tabla 1 más adelante). Las dosis calculadas en función del peso resultan en dosis diarias totales más elevadas en comparación con las dosis calculadas en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en la prevención de NVIQ o sobre el uso de ondansetrón para las náuseas y los vómitos inducidos por radioterapia (NVIR) en niños.

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia en una dosis intravenosa única. La dosis intravenosa no deberá exceder los 8 mg.

La administración oral puede iniciarse 12 horas más tarde y continuar hasta 5 días. Véase la Tabla 1 a continuación.

La dosis diaria total nunca debe exceder la dosis de 32 mg de adultos.

Tabla 1: Dosificación basada en el ASC y el peso para la quimioterapia

ASC	Día 1 <sup>a,b</sup>	Día 2-6 <sup>b</sup>
<0,6m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v.* más 2 mg** vía oral después de 12 horas	2 mg** vía oral cada 12 horas
≥0,6m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v.* más 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas
Peso	Día 1 <sup>a,b</sup>	Día 2-6 <sup>b</sup>
≤10 kg	Hasta 3 i.v.* dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	2 mg** vía oral cada 12 horas
>10 kg	Hasta 3 i.v.* dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

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

b. La dosis diaria total no debe superar la dosis adulta de 32 mg.

\*Setofilm es sólo para uso oral, y no está disponible como formulación intravenosa.

\*\*Setofilm está disponible solamente como películas de 4 mg y 8 mg. No es posible dividir la película para obtener una dosis de 2 mg.

### **Pacientes de edad avanzada:**

En pacientes mayores de 65 años ondansetrón presenta una buena tolerancia, y no es necesario modificar la dosis, la frecuencia ni la vía de administración.

Quienes prescriban ondansetrón con la intención de prevenir las náuseas y los vómitos retardados asociados con la quimioterapia o la radioterapia en adultos, adolescentes o niños deberán tener en cuenta la práctica actual vigente y las directrices terapéuticas adecuadas.

#### **4.2.2 Náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO)**

##### **Adultos:**

##### ***Prevención y tratamiento de las náuseas y los vómitos posoperatorios (NVPO)***

Para la prevención de las náuseas y los vómitos posoperatorios, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados 1 hora antes de la anestesia.

Como alternativa, use 8 mg una hora antes de la anestesia, seguidos de otras dos dosis de 8 mg separadas por un intervalo de 8 horas.

#### **Tratamiento de las náuseas y los vómitos posoperatorios (NVPO) establecidos**

Para el tratamiento de NVPO establecidos, se recomienda la administración intravenosa o intramuscular.

#### **Población pediátrica:**

##### **Náuseas y vómitos posoperatorios**

Para la prevención y el tratamiento de NVPO, se recomienda una inyección intravenosa lenta.

Alternativamente, para la administración en niños con un peso  $\geq 40$  kg, Setofilm se puede administrar por vía oral en una dosis de 4 mg, una hora antes de la anestesia, seguida de otra dosis de 4 mg después de 12 horas.

No hay datos sobre el uso de ondansetrón para el tratamiento de NVPO en niños menores de 2 años.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

Existe experiencia limitada sobre el uso de ondansetrón para la prevención y el tratamiento de NVPO en los ancianos; no obstante, ondansetrón es bien tolerado por los pacientes mayores de 65 años que reciben quimioterapia.

#### **Poblaciones especiales, ambas indicaciones:**

##### ***Pacientes con insuficiencia renal:***

No es necesario cambiar la dosis diaria, la frecuencia de dosificación ni la vía de administración.

##### ***Pacientes con insuficiencia hepática:***

El aclaramiento de ondansetrón se reduce significativamente y la vida media plasmática se prolonga significativamente en pacientes con disfunción hepática moderada a grave. En estos pacientes no se debe exceder la dosis diaria total de 8 mg.

##### ***Pacientes con un metabolismo deficiente para esparteína/debrisoquina:***

La vida media de eliminación de ondansetrón no está alterada en los pacientes clasificados como metabolizadores deficientes de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, la repetición de la dosis en esos pacientes resultará en niveles de exposición al fármaco similares a los de la población general. No es necesario cambiar la dosis diaria ni la frecuencia de dosificación.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ondansetrón u otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>3</sub> (p. ej., granisetron, dolasetron) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Basándose en los informes de hipotensión profunda y pérdida de conocimiento cuando se administra ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han desarrollado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5HT<sub>3</sub>. Los episodios respiratorios deben recibir tratamiento sintomático y los médicos deben prestarles particular atención porque este tipo de episodios precede a las reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera proporcional a la dosis (ver Farmacología Clínica). Adicionalmente, se han notificado después de la comercialización casos de Torsade de Pointes en pacientes que utilizan ondansetrón. Evitar ondansetrón en pacientes con síndrome QT largo congénito. Ondansetrón debe administrarse con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar la prolongación QTc, incluyendo pacientes con anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o en pacientes que toman otros medicamentos que causen prolongación del intervalo QT o anomalías 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.

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

Ha habido informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver sección 4.5), incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica, anormalidades neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales, después del uso concomitante de ondansetrón y buprenorfina/opioides u otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Si clínicamente se justifica el tratamiento concomitante de ondansetrón y buprenorfina/opioides u otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja la observación adecuada del paciente, en particular durante el inicio del tratamiento y el aumento de dosis.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de dosis o interrupción del tratamiento, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Como se sabe que el ondansetrón prolonga el tiempo de tránsito intestinal, debe vigilarse a los pacientes con signos de obstrucción subaguda después de su administración.

En pacientes sometidos a una intervención quirúrgica amigdaloadenoidea, la prevención de las náuseas y los vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Por tanto, esos pacientes deben vigilarse atentamente después de la administración de ondansetrón.

#### Población pediátrica

Debe realizarse un seguimiento riguroso de la disfunción hepática en la población infantil de pacientes que reciben ondansetrón junto con fármacos antineoplásicos que son hepatotóxicos.

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

Cuando se calcula la dosis en mg/kg y se administran tres dosis separadas en intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se administrara una dosis única de 5 mg/m<sup>2</sup> seguida de una dosis oral. No se

ha investigado en los ensayos clínicos la eficacia comparativa entre estos dos regímenes posológicos. La comparación entre ensayos clínicos indica una eficacia similar con ambos regímenes, ver sección 5.1.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No existen indicios de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros medicamentos administrados con frecuencia de forma simultánea. Los estudios específicos llevados a cabo han demostrado que ondansetrón no interactúa con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

Ondansetrón se metaboliza mediante varias enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de las enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de un enzima (p. ej., la deficiencia genética de CYP2D6) se compensa normalmente por otras enzimas, y debiera resultar en un cambio pequeño o en ningún cambio significativo del aclaramiento total de ondansetrón o del requerimiento de la dosis.

Ha habido informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales, después del uso concomitante de ondansetrón y buprenorfina/opioides u otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo IMAO, antidepresivos tricíclicos, ISRS y IRSN). (Ver sección 4.4).

**Apomorfina:** basándose en los informes de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administra ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, el uso concomitante con apomorfina está contraindicado.

**Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:** en pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4, el aclaramiento oral de ondansetrón fue incrementado y las concentraciones de ondansetrón en sangre disminuyeron.

**Tramadol:** los datos de estudios a pequeña escala indican que ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.

El uso de ondansetrón junto con fármacos que prolongan el intervalo QT puede dar lugar a una prolongación adicional de dicho intervalo. El uso simultáneo de ondansetrón con fármacos cardiotóxicos (p. ej., antraciclinas tales como doxorubicina, daunorrubicina o trastuzumab), antibióticos (tales como eritromicina), agentes antimicóticos (tales como ketoconazol), antiarrítmicos (tales como amiodarona) y betabloqueantes (tales como atenolol o timolol) pueden aumentar 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 del 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 de embarazo.

#### Lactancia

Se ha demostrado que el ondansetrón pasa a la leche en animales en período de lactancia (ver sección 5.3). Por tanto, se recomienda que las madres que reciben tratamiento con ondansetrón no deben alimentar a sus hijos mediante lactancia materna.

#### Fertilidad

No se dispone de información sobre los efectos de ondansetrón en la fertilidad humana.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de ondansetrón sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

En las pruebas psicomotoras, ondansetrón no afecta el rendimiento ni causa sedación. No se prevén efectos perjudiciales sobre tales actividades a partir de la farmacología del ondansetrón.

### **4.8. Reacciones adversas**

A continuación se enumeran los acontecimientos adversos según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas. Las frecuencias se definen de la forma siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raros ( $< 1/10.000$ ). Los acontecimientos muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de datos de ensayos clínicos. Se tomó en cuenta la incidencia en el placebo. Los acontecimientos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos espontáneos de post-comercialización.

Las frecuencias siguientes se calculan para las dosis estándares recomendadas de ondansetrón según la indicación y la formulación.

#### **Trastornos del sistema inmunológico**

*Raros:* reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluida la anafilaxia.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

*Muy frecuentes:* dolor de cabeza.

*Poco frecuentes:* crisis epilépticas, trastornos motores incluidas reacciones extrapiramidales (como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia que se han observado sin evidencia definitiva de secuelas clínicas persistentes).

*Raros:* mareo durante la administración intravenosa rápida.

#### **Trastornos oculares**

*Raros:* alteraciones visuales transitorias (p. ej., visión borrosa), sobre todo durante la administración intravenosa.

*Muy raros:* ceguera transitoria, sobre todo durante la administración intravenosa.

La mayoría de los casos de ceguera se recuperaron en 20 minutos. La mayor parte de los pacientes habían recibido agentes quimioterapéuticos, los cuales incluían cisplatino. Se notificó que algunos de los casos de ceguera transitoria tenían un origen cortical.

### **Trastornos cardiacos**

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

*Raros:* prolongación del intervalo QT (incluido Torsade de Pointes).

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

### **Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* sensación de calor o sofoco.

*Poco frecuentes:* hipotensión.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Poco frecuentes:* hipo.

### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* estreñimiento.

### **Trastornos hepatobiliares**

*Poco frecuentes:* incrementos asintomáticos en las pruebas funcionales hepáticas.

Estos acontecimientos se observaron con frecuencia en pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Muy raros:* erupción cutánea tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

#### Población pediátrica

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

### **4.9. Sobredosis**

En la actualidad, se sabe poco acerca de la sobredosis con ondansetrón. No obstante, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. Las manifestaciones que se han notificado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y episodios vasovagales con un bloqueo AV transitorio de segundo grado. En todos los casos, los acontecimientos desaparecieron por completo.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera proporcional a la dosis. En casos de sobredosis se recomienda la monitorización de ECG.

No existe ningún antídoto específico para el ondansetrón; por tanto, en todos los casos de sospecha de sobredosis, debe administrarse el tratamiento sintomático y de apoyo según corresponda.

No se recomienda el uso de ipecacuana para tratar la sobredosis de ondansetrón, ya que es improbable que los pacientes respondan debido a la acción antiemética de 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: Antieméticos y antinauseosos, antagonistas de la serotonina (5-HT<sub>3</sub>)

Código ATC: A04AA01

El ondansetrón es un antagonista muy selectivo y potente del receptor 5-HT<sub>3</sub>.

Se desconoce el modo preciso de acción en el control de las náuseas y los vómitos. Puede que los agentes quimioterápicos y radioterapia causen una liberación de 5HT en el intestino delgado, lo que iniciaría un reflejo de vómito al activar las aferentes vagales mediante los receptores de 5HT<sub>3</sub>. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de aferentes vagales podría causar también la liberación de 5HT en el área postrema, situada en la base del cuarto ventrículo, lo que podría provocar también emesis a través de un mecanismo central. De este modo, el efecto de ondansetrón en el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5-HT<sub>3</sub> de neuronas situadas tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. Se desconocen los mecanismos de acción en el caso de las náuseas y los vómitos posoperatorios, pero es posible que se activen las mismas vías que en las náuseas y los vómitos inducidos por los citotóxicos.

Ondansetrón no modifica la concentración plasmática de prolactina.

No se ha determinado todavía el papel de ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos.

El efecto de ondansetrón en el intervalo QTc se ha evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y control positivo (moxifloxacina), y cruzado en 58 adultos sanos de ambos sexos. Las dosis de ondansetrón incluyeron 8 mg y 32 mg, administrados por vía intravenosa durante 15 minutos. En la dosis analizada más alta de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) de QTcF con respecto al placebo, tras la corrección de la línea basal, fue de 19,6 (21,5) milisegundos (ms). En la dosis analizada más baja de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) de QTcF con respecto al placebo, tras la corrección de la línea basal, fue de 5,8 (7,8) ms. En este estudio, no se observaron medidas de QTcF mayores de 480 ms ni tampoco prolongaciones de QTcF mayores de 60 ms. No se observaron cambios significativos en los intervalos PR o QRS medidos en el electrocardiograma.

### Población pediátrica

#### *Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia antineoplásica:*

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y las náuseas inducidas por la quimioterapia se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, que incluyó a 415 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 18 años. En los días de quimioterapia, los pacientes recibieron bien ondansetrón 5 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa y ondansetrón 4 mg por vía oral 8-12 horas más tarde, o bien ondansetrón 0,45 mg/kg por vía intravenosa y placebo por vía oral 8-12 horas más tarde. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe, dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia se produjo en el 49% (5 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa más ondansetrón 4 mg por vía oral) y el 41% (0,45 mg/kg por vía intravenosa más placebo por vía oral) de los pacientes. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 3 días.

No se observó ninguna diferencia en la incidencia total ni en la naturaleza de los acontecimientos adversos entre los dos grupos de tratamiento.

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, que incluyó a 438 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 17 años, se demostró un control completo de la emesis el peor día de la quimioterapia en el:

- El 73% de los pacientes cuando se administró ondansetrón por vía intravenosa en una dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral
- El 71% de los pacientes cuando se administró ondansetrón por vía oral en dosis de 8 mg junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral los días de la quimioterapia.

Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón por vía oral, dos veces al día durante 2 días. No se observó ninguna diferencia en la incidencia total ni en la naturaleza de los acontecimientos adversos entre los dos grupos de tratamiento.

Un estudio abierto, no comparativo, de un solo grupo investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades comprendidas entre los 6 y 48 meses. Todos los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg/kg de ondansetrón, administradas 30 minutos antes de iniciar la quimioterapia y, a continuación, cuatro y ocho horas después de la primera dosis.

Se alcanzó un control completo de la emesis en el 56% de los pacientes.

Otro estudio abierto, no comparativo, de un solo grupo 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 edad igual o superior a 12 años (número total de niños = 28). Se alcanzó un control completo de la emesis en el 42% de los pacientes.

#### *Prevención de las náuseas y los vómitos posoperatorios*

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo investigó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y los vómitos posoperatorios en 670 niños de edades comprendidas entre 1 y 24 meses (edad posconcepcional  $\geq$  44 semanas, peso  $\geq$  3 kg). Se programó una intervención quirúrgica electiva con anestesia general de los pacientes incluidos, los cuales presentaron un estado físico preoperatorio ASA igual o inferior a III. Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco minutos posteriores a la inducción de la anestesia. La proporción de individuos que presentaron al menos un episodio emético durante el período de evaluación de 24 horas (población ITT) fue más alta en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% frente a 11%;  $p < 0,0001$ ).

Se han realizado cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo en 1.469 pacientes de ambos sexos (2 a 12 años de edad), que fueron sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir bien dosis intravenosas únicas de ondansetrón (0,1 mg/kg en niños con un peso de 40 kg o inferior, 4 mg en niños con un peso superior a 40 kg; número de pacientes = 735) o bien placebo (número de pacientes = 734). El fármaco del estudio se administró al menos durante 30 segundos, inmediatamente antes o después de la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz que el placebo en la prevención de las náuseas y los vómitos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Setofilm es una película bucodispersable. Una vez que entra en contacto con la saliva, se desintegra a los pocos segundos.

Después de la administración oral de ondansetrón la absorción es rápida con un pico máximo de la concentración plasmática de unos 30 ng/ml, que se alcanza aproximadamente 1,5 horas después de una dosis de 8 mg. Las formulaciones de los comprimidos y los jarabes son bioequivalentes y presentan una biodisponibilidad oral absoluta del 60%. La disposición de ondansetrón después de la administración oral, intramuscular e intravenosa es similar con una vida media terminal de eliminación de aproximadamente 3 horas y un volumen de distribución en estado de equilibrio de unos 140 l. Ondansetrón no presenta una alta afinidad proteica (70-76%) y se elimina por la circulación sistémica, predominantemente por el

metabolismo hepático mediante la acción de varias vías enzimáticas. Una cantidad inferior al 5% de la dosis absorbida se excreta sin modificaciones con la orina. La falta del enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no produce ningún efecto sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no cambian cuando se utilizan dosis múltiples.

## **Poblaciones especiales de pacientes**

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

En niños con edades comprendidas entre 1 y 4 meses (n= 19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado por el peso corporal fue aproximadamente un 30% más lento que el observado en los pacientes con edades comprendidas entre 5 y 24 meses (n= 22) pero fue comparable al de los pacientes entre 3 y 12 años de edad. Se notificó que, en la población de pacientes con edades comprendidas entre 1 y 4 meses, la vida media fue de 6,7 horas comparada con las 2,9 horas observadas en los pacientes en el intervalo entre 5 y 24 meses y entre 3 y 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos observados en la población de pacientes con edades comprendidas entre 1 y 4 meses puede justificarse por el mayor porcentaje de agua corporal total que presentan los neonatos y los lactantes y por un mayor volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles como el ondansetrón.

En niños con edades comprendidas entre 3 y 12 años sometidos a cirugía programada con anestesia general, los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución de ondansetrón fueron más bajos en comparación con los valores en los pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de manera lineal con el peso corporal y hacia los 12 años de edad, los valores fueron acercándose a los observados en los adultos jóvenes. Cuando el aclaramiento y el volumen de distribución se normalizaron por el peso corporal, los valores fueron similares entre las poblaciones de los distintos grupos de edad. El uso de la dosis en función del peso corporal compensa los cambios relacionados con la edad y es eficaz para normalizar la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis de la farmacocinética poblacional en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes con cirugía y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años, tras la administración intravenosa de ondansetrón. Según este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón, tras la administración oral o intravenosa en niños y adolescentes, fue comparable a la de los adultos, con la excepción de los niños de 1 a 4 meses. El volumen estaba relacionado con la edad y fue menor en los adultos que en los niños y lactantes. El aclaramiento estaba relacionado con el peso pero no con la edad, con la excepción de los lactantes de 1 a 4 meses.

Es difícil concluir si se produjo una reducción adicional en el aclaramiento relacionada con la edad en los lactantes de 1 a 4 meses o, simplemente, se debió a la variabilidad inherente debido al número reducido de sujetos estudiados en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses reciben una dosis única para NVPO, un aclaramiento reducido probablemente no es clínicamente relevante.

### ***Ancianos***

Los estudios en voluntarios ancianos sanos han mostrado un incremento ligero, pero clínicamente insignificante, relacionado con la edad en la biodisponibilidad oral (65%) y la vida media (5 horas) de ondansetrón. Se observaron diferencias de sexo en la disposición de ondansetrón, de forma que las mujeres mostraron una tasa y un grado de absorción mayor tras una dosis oral, y un aclaramiento sistémico y un volumen de distribución reducidos (compensados para el peso).

### ***Disfunción renal***

En pacientes con disfunción renal (aclaramiento de creatinina >15 ml/min), el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución están reducidos, lo que resulta en un incremento ligero, pero clínicamente insignificante, de la vida media de eliminación (5,4 horas). En un estudio llevado a cabo en pacientes con disfunción renal grave, que necesitaban someterse a hemodiálisis de forma periódica (y que fueron

estudiados en los períodos entre diálisis), se demostró que la farmacocinética de ondansetrón no se modificó en lo esencial.

### ***Disfunción hepática***

En pacientes con disfunción hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón está reducido notablemente, con una semivida de eliminación prolongada (15-32 horas) y una biodisponibilidad oral que se acerca al 100% como consecuencia de la disminución del metabolismo presistémico.

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

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

El ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de rata; la relación leche/plasma fue de 5,2:1. En un estudio realizado con canales iónicos clonados de corazón de seres humanos se ha demostrado que el ondansetrón tiene capacidad para modificar la repolarización cardíaca mediante la inhibición de los canales de potasio HERG.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

Alcohol polivinílico  
Macrogol 1000  
Acesulfamo de potasio (E950)  
Glicerol (E422)  
Dióxido de titanio (E171)  
Almidón de arroz  
Levomentol  
Polisorbato 80 (E433)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

Mantener el sobre perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

El acondicionamiento primario es un sobre que tiene que abrirse y retirarse antes de la administración. El material del sobre consiste en una lámina compuesta de papel Kraft (lámina externa) y de polietileno LDPE, lámina de aluminio y resina Surlyn (lámina interna).

Tamaños de envase: con 6, 10 o 50 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Ninguna especial.

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**

Norgine de España, S.L.U.  
Paseo de la Castellana, 91, 2ª Planta  
28046 Madrid  
España

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

Setofilm 4 mg películas bucodispersables EFG: 73005  
Setofilm 8 mg películas bucodispersables EFG: 73006

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

Fecha de la primera autorización 10/mayo/2012

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

Abril 2023