

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Aristo 4 mg comprimidos bucodispersables EFG

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón Aristo 4 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene: 4 mg de Ondansetrón

Excipientes: cada comprimido contiene 0,88 mg de aspartamo, 60,30 mg de Pharmaburst™ C1 (5-14% de sorbitol) y $5,72 \times 10^{-6}$ mg de dióxido de azufre.

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos bucodispersables EFG

Cada comprimido bucodispersable contiene: 8 mg de Ondansetrón

Excipientes: cada comprimido contiene 1,76 mg de aspartamo y 120,60 mg de Pharmaburst™ C1 (5-14% de sorbitol) y $1,14 \times 10^{-6}$ mg de dióxido de azufre.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Ondansetrón Aristo 4 mg comprimidos bucodispersables EFG: comprimido blanco, plano, redondo, biselado

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos bucodispersables EFG: comprimido blanco, plano, redondo, biselado

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas. Asimismo, está indicado en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

Población pediátrica:

Ondansetrón está indicado en el control de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños ≥ 6 meses, y para la prevención y tratamiento de NVPO en niños ≥ 1 mes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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 usados. La vía de administración y dosis de Ondansetrón Aristo deben ser flexibles en el rango de 8 a 32 mg/día y deberán seleccionarse como sigue:

Quimioterapia y radioterapia emetógenas:

Ondansetrón puede administrarse por vía oral (como comprimido bucodispersable) o por vía intravenosa.

Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, se deberá administrar 8 mg de ondansetrón como inyección intravenosa lenta justo antes de iniciar el tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral 12 horas más tarde.

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

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, continuar administrando Ondansetrón Aristo por vía oral, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

Quimioterapia altamente emetógena:

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

La selección de la pauta posológica debe determinarse en función de la intensidad del tratamiento emetógeno.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, deberá continuarse con Ondansetrón Aristo por vía oral (8 mg dos veces al día) durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

Población pediátrica -Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia de niños \geq 6 meses y adolescentes: la dosis a administrar para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden calcularse en base a la superficie corporal

(SC) o al peso – ver tabla inferior. La dosis calculada en base al peso resulta más alta como dosis total, en comparación a la dosis calculada en base a la superficie corporal (ver sección 4.4 y 5.1).

No hay datos de ensayos clínicos controlados, del uso de ondansetrón en la prevención de las náuseas y los vómitos retardados o prolongados, inducidos por quimioterapia. No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre la utilización de ondansetrón en las náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Calculo de dosis por superficie corporal:

Se ha de administrar ondansetrón inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe ser superior a 8 mg.

La administración oral puede comenzar 12 horas después y puede continuar durante 5 días. Ver tabla 1.

La dosis diaria total no debe ser superior a 32 mg.

Tabla 1: dosis basada en la superficie corporal para quimioterapia – Niños \geq 6 meses y adolescentes

Superficie corporal	Día 1a,b	Días 2-6b
< 0,6 m ²	5 mg/ m ² por vía intravenosa 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
\geq 0,6 m ²	5 mg/ m ² por vía intravenosa 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

a: La dosis administrada por vía intravenosa no debe ser superior a 8 mg.

b: La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adulto de 32 mg.

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse a partir de los comprimidos sublinguales de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos mitades iguales.

Calculo de dosis por peso corporal:

La dosis calculada en base al peso resulta más alta como dosis total, en comparación a la dosis calculada en base a la superficie corporal (ver sección 4.4 y 5.1).

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia, como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe ser superior a 8 mg.

Se podrán administrar dos dosis adicionales por vía intravenosa en un intervalo de 4 horas. La dosis diaria total en adultos no debe ser superior a 32 mg.

Las dosis orales pueden comenzar 12 horas después y puede continuar durante 5 días. Ver tabla 2.

Tabla 2: dosis basada en el peso para quimioterapia - Niños \geq 6 meses y adolescentes

Peso	Día 1a,b	Días 2-6b
\leq 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg a intervalos de 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg a intervalos de 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

a: La dosis administrada por vía intravenosa no debe ser superior a 8 mg.

b: La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adulto de 32 mg.

c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse a partir de los comprimidos sublinguales de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos mitades iguales.

Pacientes de edad avanzada

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

NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS (POVN):

Adultos

Para la prevención de los PONV: se recomienda la administración de ondansetrón por vía oral o por inyección intravenosa.

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

Alternativamente, se podrán administrar 8 mg una hora antes de la anestesia, seguido de dos dosis adicionales de 8 mg en un intervalo de 8 horas.

Tratamiento de PONV establecidos: para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda la administración intravenosa.

Población pediátrica -Náuseas y vómitos postoperatorios en niños ≥ 1 mes y en adolescentes:

Formulaciones orales:

No se han realizado estudios del uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención o tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios. En estos casos se recomienda la administración de una inyección intravenosa lenta.

Formulación inyectable:

Para la **prevención** de PONV en pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, puede administrarse 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..

Para el **tratamiento** de PONV en pacientes pediátricos después de 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.

No hay datos disponibles del uso de ondansetrón en el tratamiento de los vómitos postoperatorios en niños menores a 2 años.

Pacientes de edad avanzada

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

Consultar también el epígrafe “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 Aristo está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con disfunción moderada o severa

de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina:

La semivida de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en personas calificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Forma de administración:

Los comprimidos bucodispersables se han de tomar por vía oral. Sacar cuidadosamente la unidad de comprimido bucodispersable de su envase. Colocar la unidad de comprimido bucodispersable en la parte superior de la lengua donde se dispersará en segundos y después tragar de la forma habitual.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a ondansetrón o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
Hipersensibilidad a cualquier otro antagonista de los receptores 5-HT₃ (ej, granisetron, dolasetron)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificados casos de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían presentado hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores selectivos de 5-HT₃.

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.

La prevención de náuseas y vómitos en pacientes operados de amígdalas, puede enmascarar la hemorragia. Por tanto, estos pacientes deberían ser monitorizados estrechamente tras la administración de ondansetrón.

En la actualidad, existe poca experiencia del empleo de ondansetrón en pacientes con alteraciones cardíacas; la administración concomitante de ondansetrón con anestésicos debe efectuarse con precaución en pacientes con arritmias o trastornos de la conducción cardíaca o en pacientes que estén tratados con agentes antiarrítmicos ó beta-bloqueantes.

Se han notificado en muy raras ocasiones y predominantemente con ondansetrón administrado por vía intravenosa, alteraciones transitorias del ECG, incluyendo prolongaciones del intervalo QT. Se habrá de tener precaución en pacientes que estén en tratamiento con agentes cardiotóxicos y en pacientes con historial de síndrome de QT prolongado.

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

Se habrán de tratar sintomáticamente los eventos respiratorios y el médico deberá prestar especial atención a estos eventos, como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

La administración concomitante de ondansetrón y buprenorfina puede provocar el síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5). Si el tratamiento concomitante de ondansetrón con medicamentos serotoninérgicos está justificado clínicamente con buprenorfina, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir alteración en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

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

Población pediátrica:

Los pacientes pediátricos que reciban ondansetrón en combinación con agentes quimioterápicos hepatotóxicos habrán de ser estrechamente monitorizados, debido a la posible alteración de la función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: cuando se calcula la dosis en mg/kg y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis total diaria será más alta que si se administrara una dosis de 5 mg/m² seguido de una dosis oral. La eficacia comparada de estos dos regímenes de dosis diferentes, no ha sido estudiada en ensayos clínicos. La comparación entre ensayos indica una eficacia similar en ambos regímenes (ver sección 5.1)

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene dióxido de azufre.

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, tramadol, morfina, lidocaína, propofol y 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 (por ejemplo, la 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.

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

Buprenorfina: Buprenorfina se usará con precaución cuando se administre de manera concomitante con ondansetrón, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.4).

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

El tratamiento con ondansetrón y otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, puede resultar en un incremento adicional del intervalo QT. La administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos cardiotóxicos (por ejemplo antraciclinas) puede incrementar el riesgo de arritmias (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 cardíacas muestran resultados contradictorios.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales en periodo de lactancia (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

La influencia de Ondansetrón Aristo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. .

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se han clasificado por órgano, sistemas y frecuencias.

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 ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes a poco frecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. 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. Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT₃.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculogiras/reacciones distónicas) sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes. Convulsiones.

Raras: vértigo durante una administración intravenosa rápida de ondansetrón

Trastornos oculares

Raras: alteraciones visuales transitorias (p.ej. visión borrosa) principalmente durante la administración i.v.

Muy raras: ceguera transitoria, principalmente durante la administración i.v.

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: se sabe que ondansetrón incrementa el tiempo de tránsito en el intestino grueso y puede causar estreñimiento en algunos pacientes.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática

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

Población pediátrica:

El perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue comparable al de los adultos.

4.9. Sobredosis

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosificación con ondansetrón; sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. Las manifestaciones de sobredosificación que se han notificado en la mayoría de los casos, son similares a las comunicadas en pacientes que estaban recibiendo las dosis recomendadas (ver sección 4.8).

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 de Ondansetrón Aristo.

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 receptores de serotonina (5HT₃)
Código ATC: A04AA01

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5HT₃. No se conoce el modo 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 5HT₃ 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

ésto 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 5HT₃ 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.

En un estudio fármaco-psicológico en voluntarios sanos, ondansetrón no mostró un efecto sedante.

Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

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

Población pediátrica:

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, fue evaluada en un estudio doble ciego randomizado de 415 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 18 años. En los días de tratamiento quimioterápico, se administraron 5 mg/m² de ondansetrón por vía intravenosa y tras 8-12 horas, 4 mg de ondansetrón por vía oral a un grupo de pacientes y 0,45 mg/kg por vía intravenosa y tras 8-12 horas, placebo por vía oral al otro grupo de pacientes. Tras la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante tres días. El control completo de la emesis el peor día de quimioterapia fue del 49% (5 mg/m² por vía intravenosa administrado junto con 4 mg de ondansetrón por vía oral) y del 41% (0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa administrado junto con placebo por vía oral). Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días.

En un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de 438 pacientes de entre 1 y 17 años de edad, se demostró un control de la emesis en el peor día de quimioterapia del 73%, en pacientes en los que se administraba una dosis de 5 mg/m² de ondansetrón intravenoso junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral y en un 71% de los pacientes, cuando se administró ondansetrón en jarabe a dosis de 8 mg junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral, en los días de la quimioterapia. Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante dos días.

En un estudio abierto, no comparativo y de brazo único, se estudió la eficacia de ondansetrón en 75 niños de entre 6 y 48 meses. Todos los niños recibieron 3 dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa, administradas 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia, tras 4 horas y tras 8 horas después de la primera dosis. El control completo de la emesis se alcanzó en el 56% de los pacientes.

Otro estudio abierto, no comparativo y de brazo único, estudió la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguido de dos dosis orales de 4 mg ondansetrón, administradas en niños < 12 años y 8 mg de ondansetrón en niños ≥ 12 años (número total de niños n= 28). El control completo de la emesis se alcanzó en el 42% de los pacientes.

Prevención de náuseas y vómitos post-operatorios:

La eficacia de una dosis única de ondansetrón para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, fue investigado en un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, en 670 niños de 1 a 24 meses (edad postconceptual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Los individuos incluidos tenían una intervención quirúrgica programada con anestesia general y tenían ASA status ≤ III. Una dosis única de ondansetrón de

0,1 mg/kg fue administrada en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de individuos que experimentaron al menos un episodio de emesis durante las 24 horas de periodo de evaluación (ITT), fue mayor en los pacientes que habían recibido placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% vs. 11%, $p < 0,0001$).

Se han realizado cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo en 1469 pacientes varones y mujeres (de 2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron randomizados a recibir una dosis única intravenosa de ondansetrón (0,1 mg/kg para pacientes pediátricos con un peso de 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos de más de 40 kg; número de pacientes 735) o a recibir placebo (número de pacientes 734). El medicamento fue administrado durante al menos 30 segundos justo antes, o tras la administración de la inducción a la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz que placebo en la prevención de las náuseas y los vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla Prevención y tratamiento de PONV en Pacientes Pediátricos – Respuesta al tratamiento tras 24 horas

Estudio	Endpoint	Ondansetrón %	Placebo %	Valor de p
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	no nausea	64	51	0,004
S3GT11	no emesis	60	47	0,004

CR = episodios no eméticos, rescate o abandono

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida. No se ha establecido una correlación directa de la concentración plasmática y el efecto antiemético.

Absorción

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas en torno a 30 ng/ml, se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la dosis de 8 mg. Con respecto a dosis superiores a 8 mg, 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.

Distribución

La distribución 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 estado estacionario de unos 140 litros. La exposición sistemática alcanzada tras la administración de ondansetrón por las vías intramuscular e intravenosa es equivalente.

Ondansetrón no se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (70-76 %).

Metabolismo o Biotransformación

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.

Eliminación

Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La semivida terminal es de 3 horas.

Diferencias entre sexos

La disposición de ondansetrón varía en función del sexo cuando se administra ondansetrón como dosis única. La tasa y la velocidad de absorción son mayores en mujeres que en hombres. En las mujeres, el aclaramiento sistémico más lento, el volumen de distribución (ajustado al peso) aparentemente reducido y valores absolutos de biodisponibilidad más altos, resultaron en niveles plasmáticos de ondansetrón más elevados. Estos niveles plasmáticos elevados pueden explicarse en parte debido a las diferencias de peso entre hombre y mujeres. Se desconoce si estas diferencias relacionadas con el sexo fueron clínicamente significativas.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada

Los estudios llevados a cabo con voluntarios sanos ancianos han mostrado un ligero aumento, relacionado con la edad pero de escasa significación clínica, tanto de la biodisponibilidad oral (65%) y de la semivida de eliminación (5 horas) de ondansetrón.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 – 60mL/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 (estudiados entre diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma tras la administración intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática

Tras la administración oral, intravenosa o intramuscular de una dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón 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.

Población pediátrica

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)

En pacientes pediátricos de 1 a 4 meses (n=19) sometidos a cirugía y peso normalizado, el aclaramiento fue aproximadamente un 30% más lento que en pacientes de 5 a 24 meses (n=22), pero comparable a pacientes de 3 a 12 años. La semivida en pacientes de 1 a 4 meses fue en promedio de 6,7 horas comparado a las 2,9 horas de los pacientes en el rango de edad, de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. La diferencia en los parámetros farmacocinéticos en los pacientes de 1 a 4 meses, puede explicarse en parte por el elevado porcentaje de agua corporal total en neonatos y bebés y debido a un elevado volumen de distribución para medicamentos hidrosolubles como ondansetrón.

En pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años sometidos a una intervención quirúrgica programada con anestesia general, los valores absolutos tanto de aclaramiento como de volumen de distribución de ondansetrón estaban reducidos en comparación con los valores obtenidos en pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaban de manera lineal con el peso, y en pacientes de 12 años, los valores obtenidos se acercaban a los valores en adultos. Cuando los valores de aclaramiento y el volumen de distribución normalizados por el peso corporal, los valores de estos parámetros eran similares entre los diferentes grupos de edades de las poblaciones. La dosificación basada en el peso compensa los cambios relacionados con la edad y es efectivo para normalizar la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis farmacocinético de la población tras la administración intravenosa de ondansetrón en 428 personas (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años. Basándose en este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón tras la administración oral o intravenosa en niños y adolescentes fue comparable a la de adultos, con la excepción de lactantes de 1 a 4 meses. El volumen de distribución se relacionó con la edad y fue menor en adultos que en lactantes y niños. El aclaramiento se relacionó con el peso pero no con la edad, a excepción de lactantes de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en lactantes de 1 a 4 meses o simplemente es inherente a la variabilidad debida al bajo número de personas estudiadas en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirán una dosis única en náuseas y vómitos postoperatorios, no se espera que un aclaramiento disminuido sea clínicamente relevante.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El programa de experimentación toxicológica en rata, conejo y perro anticipó la seguridad de ondansetrón a las dosis utilizadas en los estudios clínicos. Este programa sólo ha encontrado toxicidad significativa en el Sistema Nervioso Central a dosis cercanas a las letales del fármaco, lo cual no se asoció con ningún cambio histopatológico. No se ha identificado ninguna otra toxicidad en órganos diana. Los cambios menores observados en los enzimas plasmáticos no se asociaron con patologías específicas en ningún tejido. Similarmente, ondansetrón no mostró genotoxicidad en un amplio rango de ensayos y tampoco es teratogénico ni oncogénico.

Como sucede con otros muchos fármacos de naturaleza básica, ondansetrón se fija reversiblemente a los tejidos que contienen melanina. Sin embargo, no se asoció este fenómeno con toxicidad en las especies examinadas. Ondansetrón y sus metabolitos cruzan la barrera hematoencefálica sólo en pequeña cantidad. Los estudios de transferencia placentaria en rata y conejo indican que el feto está expuesto a niveles bajos de productos asociados al fármaco durante el embarazo.

No se ha encontrado abuso potencial o riesgo de dependencia en animales.

El ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas con una relación leche:plasma de 5,2:1. Un estudio en canales iónicos cardíacos humanos clonados ha mostrado que ondansetrón tiene el potencial de afectar la repolarización cardíaca por medio del bloqueo de los canales de potasio HERG.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Pharmaburst™ C1, compuesto de:

- Manitol
- Sorbitol
- Crospovidona
- Dióxido coloidal de silice

Celulosa microcristalina

Crospovidona tipo B

Aspartamo

Aroma de fresa, compuesto de:

- sustancias aromatizantes idénticas a las naturales
- sustancias aromatizantes naturales
- preparaciones aromatizantes naturales
- dextrosa de almidón de maíz
- maltodextrina
- Maltodextrina de patata
- Ácido acético
- Goma arábiga E414
- Dióxido de azufre E220
- Aroma

Fumarato de estearilo y sodio

Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ondansetrón Aristo va envasado en blíster de aluminio/aluminio. Se presenta en envases conteniendo , 10, y 500 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/ Solana, 26
28850, Torrejón de Ardoz
Madrid – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76400-Ondansetrón Aristo 4 mg comprimidos bucodispersables EFG
76401-Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos bucodispersables EFG

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

Fecha de la primera autorización: Agosto de 2012
Renovación de la autorización: Febrero 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2022