

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Aurovitas 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

Excipiente con efecto conocido: Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 3,56 mg de sodio (como citrato de sodio y cloruro de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

Ondansetrón está indicado para el control de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia.

Ondansetrón está indicado para la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

Población pediátrica

Ondansetrón está indicado para el control de las náuseas vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños a partir de 6 meses y para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) en niños a partir de 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 según la dosis y las combinaciones de los regímenes de quimioterapia y radioterapia utilizados. La vía de administración y la dosis de ondansetrón

deben ser flexibles en el intervalo de 8-32 mg al día, y se deben seleccionar como se muestra a continuación.

Quimioterapia y radioterapia emetógena

En la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógena, se deben administrar 8 mg de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o intramuscular, o por otras vías de administración, durante 15 minutos inmediatamente antes del tratamiento. Sin embargo, este medicamento es sólo para administración mediante inyección o perfusión.

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

Quimioterapia altamente emetógena

Para pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena, p.ej. cisplatino a dosis altas, ondansetrón se puede administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Se ha comprobado que ondansetrón es igualmente eficaz en las siguientes pautas posológicas en las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o por inyección intramuscular durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Una dosis de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o por inyección intramuscular durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis adicionales intravenosas (en no menos de 30 segundos) o intramusculares de 8 mg, espaciadas por 4 horas entre sí, o mediante una perfusión constante de 1 mg/hora durante 24 horas.
- Dosis de más de 8 mg y hasta un máximo de 16 mg diluidas en 50-100 ml de solución salina o de otro líquido para perfusión compatible (ver sección 6.6) y perfundidas en no menos de 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia.

No se debe administrar una dosis única mayor de 16 mg debido al aumento del riesgo dependiente de la dosis de prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

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

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

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

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥ 6 meses y adolescentes

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia se puede calcular en función de la superficie corporal (SC) o del peso (ver a continuación). En estudios clínicos pediátricos, ondansetrón se administró por perfusión intravenosa diluido en 25 a 50 ml de solución salina u otro líquido de perfusión compatible y se administró durante no menos de 15 minutos. La posología basada en el peso da lugar a una dosis diaria total más elevada que la calculada a partir de la SC (ver secciones 4.4 y 5.1).

Hidrocloruro de ondansetrón se debe diluir en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrar en perfusión intravenosa durante no menos de 15 minutos.

No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón inyectable en la prevención de las náuseas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. No hay datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón inyectable para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Cálculo de dosis por superficie corporal:

Ondansetrón se debe administrar inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa única no debe exceder de 8 mg. La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuar hasta 5 días. Ver Tabla 1 más abajo.

La dosis diaria total en 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

Tabla 1: Dosis por superficie corporal para quimioterapia - Niños ≥6 meses y adolescentes

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

^a La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

Cálculo de dosis por peso corporal:

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

Pueden administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas.

La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuar hasta 5 días. Ver Tabla 2 más abajo.

La dosis total en 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

Tabla 2: Dosis por peso corporal para quimioterapia - Niños ≥6 meses y adolescentes

| Peso | Día 1 ^{a,b} | Días 2-6 ^b |
|--------|---|---|
| ≤10 kg | Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas | 2 mg en jarabe cada 12 horas |
| >10 kg | Up Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas | 4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas |

^a La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

Población de edad avanzada

En pacientes de 65 a 74 años se pueden seguir las mismas pautas posológicas que para los adultos. Todas las dosis intravenosas se deben diluir en 50-100 ml de solución salina u otros líquidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrar mediante perfusión durante 15 minutos.

En pacientes de 75 años o mayores, la dosis inicial intravenosa de ondansetrón no debe exceder de 8 mg. Todas las dosis intravenosas se deben diluir en 50-100 ml de solución salina u otros líquidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrar mediante perfusión durante 15 minutos. Tras la dosis inicial de 8 mg, se pueden administrar 2 dosis adicionales de 8 mg administradas mediante perfusión durante 15 minutos, dejando un tiempo de no menos de 4 horas entre la administración de una dosis y otra (ver sección 5.2).

Ver también el apartado “Poblaciones especiales”.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos

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

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

Para el tratamiento de NVPO establecidos, se recomienda administrar una dosis única de 4 mg por vía intramuscular o mediante inyección intravenosa lenta.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos postoperatorios en niños ≥ 1 mes y adolescentes

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

No hay datos sobre el uso de ondansetrón inyectable para el tratamiento de los vómitos postoperatorios de niños menores de 2 años.

Población de edad avanzada

Se dispone de poca experiencia sobre el uso de ondansetrón en la prevención y tratamiento de NVPO en personas de edad avanzada, si bien ondansetrón es bien tolerado en pacientes mayores de 65 años tratados con quimioterapia.

Ver también “Poblaciones especiales”.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere una modificación de la dosis diaria, frecuencia de administración ni vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos pacientes no se debe exceder 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 modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Forma de administración

Vía intravenosa o intramuscular.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo 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 tenido hipersensibilidad a otros agonistas selectivos de los receptores 5-HT₃.

Los acontecimientos respiratorios deben tratarse sintomáticamente y los médicos deben prestar especial atención a los mismos, como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis (ver sección 5.1). Además, se han notificado casos postcomercialización de Torsade de Pointes en pacientes en tratamiento con ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito. Ondansetrón se debe administrar con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del QTc, incluyendo pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes que toman otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o producen trastornos electrolíticos.

La hipotasemia e hipomagnesemia se deben corregir antes de la administración de ondansetrón.

Se han recibido informes postcomercialización de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNSs)).

Si el tratamiento concomitante de ondansetrón con medicamentos serotoninérgicos está justificado clínicamente, se aconseja mantener al paciente bajo observación.

Como ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda deben ser vigilados después de la administración.

En pacientes con cirugía adenotonsilar, la prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Por lo tanto, en estos pacientes se debe hacer un seguimiento minucioso después de administrarles ondansetrón.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene 2,5 mmol (o 57 mg) de sodio por dosis diaria máxima de 32 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón junto con quimioterapia hepatotóxica, deben ser vigilados estrechamente para controlar cualquier alteración de la función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

Cuando se calcula la dosis en mg/kg y se administran tres dosis en intervalos de 4 horas, la dosis total diaria será más alta que si se administra una única dosis de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. La eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos no se ha investigado en ensayos clínicos. Un estudio comparativo cruzado indica similar eficacia para ambos regímenes (ver sección 5.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de ondansetrón sobre otros medicamentos

No hay evidencias de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que se administra habitualmente de manera concomitante. Estudios específicos han demostrado que ondansetrón no interacciona con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol, morfina, lidocaína, propofol, alfentanilo o tiopental.

Tramadol

Datos procedentes de estudios pequeños indican que ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.

Sustancias que inhiben al citocromo P450

Ondansetrón se metaboliza por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición o la reducción de la actividad de un enzima (p.ej. deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otros enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento general de ondansetrón o en los requerimientos de dosis.

Inductores del CYP3A4

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

Se debe tener precaución cuando ondansetrón se administre conjuntamente con fármacos que prolongan el intervalo QT y/o que causan alteraciones electrolíticas (ver sección 4.4).

Apomorfina

Basándose en los informes de hipotensión profunda y pérdida de consciencia cuando se administraba ondansetrón con hidrocloreto de apomorfina, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT (p.ej., antraciclinas)

El uso de ondansetrón con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede producir una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con medicamentos cardiotóxicos (p.ej., antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina, o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina o ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede incrementar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Fármacos serotoninérgicos (incluidos IRSS e IRSN)

Ha habido informes postcomercialización de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS e IRSNs) (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 cardíacas muestran resultados contradictorios. Los estudios en animales de experimentación 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

Los ensayos han demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales en periodo de lactancia. Por lo tanto, se recomienda que las madres que reciben ondansetrón no amamenten a sus hijos.

Fertilidad

No hay información sobre los efectos de ondansetrón sobre la fertilidad de humanos.

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. Ondansetrón no afecta las funciones psicomotrices ni causa sedación. No se esperan efectos perjudiciales en estas actividades como consecuencia de la farmacología de ondansetrón.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se describen a continuación de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de datos obtenidos en ensayos clínicos. 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 notificaciones espontáneas postcomercialización.

Las siguientes frecuencias se estiman 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, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales, como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia) ⁽¹⁾.

Raras: mareos durante la administración intravenosa rápida.

Trastornos psiquiátricos

Muy raras: depresión.

Trastornos oculares

Raras: alteraciones visuales transitorias (p.ej. visión borrosa), predominantemente durante la administración intravenosa rápida.

Muy raras: ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa ⁽²⁾.

Trastornos cardiacos

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

Raras: prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de calor o sofocos.

Poco frecuentes: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: aumentos asintomáticos de las pruebas de función hepática ⁽³⁾.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad alrededor del lugar de inyección (p.ej., erupción, urticaria, picor).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: reacciones locales en el lugar de inyección.

(1) Observado sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes.

(2) La mayoría de los casos de ceguera notificados 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 notificados como de origen cortical.

(3) Estas reacciones se observaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

Hay poca experiencia de sobredosis de ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya notificados en pacientes que recibieron la dosis recomendada (ver sección 4.8). Las manifestaciones que se han notificado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento del electrocardiograma.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para ondansetrón, por lo tanto, en caso de sospecha de sobredosificación se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte apropiado.

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

Población pediátrica

Se han notificado casos en niños con síndrome serotoninérgico 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.

Mecanismo de acción

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5-HT₃. No se conoce el modo exacto de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden producir liberación de 5-HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5-HT₃ de las vías aferentes vagales. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales también puede causar una liberación de 5-HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo promover también emesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5-HT₃ sobre las neuronas situadas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Se desconocen los mecanismos de acción en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con las náuseas y vómitos inducidos por citotóxicos.

Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

Efectos farmacodinámicos

Aún no se ha establecido el papel de ondansetrón en el tratamiento de la emesis inducida por opiáceos.

El efecto de ondansetrón sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino), en 58 adultos sanos de ambos sexos. Las dosis de ondansetrón incluyeron 8 mg y 32 mg mediante una perfusión intravenosa de 15 minutos. Para la dosis más alta estudiada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF con respecto a placebo después de la corrección basal fue de 19,6 (21,5) mseg. Para la dosis más baja estudiada de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF respecto a placebo después de la corrección basal fue de 5,8 (7,8) mseg. En este estudio no hubo medidas del QTcF mayores de 480 mseg y la prolongación del QTcF no fue superior a 60 mseg. No se observaron cambios significativos en las medidas de los intervalos PR o QRS del electrocardiograma.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, en 415 pacientes de entre 1 y 18 años (S3AB3006) se evaluó la eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y náuseas inducidos por quimioterapia. En los días de quimioterapia, los pacientes recibieron 5 mg/m² de ondansetrón por vía intravenosa más 4 mg de ondansetrón por vía oral tras 8-12 horas o 0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa más placebo administrado por vía oral 8-12 horas después. Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante 3 días. El control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia fue del 49% (5 mg/m² por vía intravenosa + 4 mg de ondansetrón oral) y 41% (0,45 mg/kg por vía intravenosa + placebo oral). Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 3 días. No hubo diferencias en la incidencia global o la naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (S3AB4003), en 438 pacientes de entre 1 y 17 años, demostró control completo de la emesis en el peor día de la quimioterapia en:

- el 73% de los pacientes cuando ondansetrón se administró por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/m² junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral.
- el 71% de los pacientes cuando ondansetrón se administró como jarabe a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona por vía oral en los días de quimioterapia.

Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencias en la incidencia o naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

Se evaluó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades entre 6 y 48 meses en un ensayo abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg/kg de ondansetrón, administrado 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y a las 4 horas y 8 horas después de la primera dosis. Se alcanzó el control total de la emesis en el 56% de los pacientes.

Otro ensayo clínico abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A239) evaluó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguida de dos dosis orales de 4 mg de ondansetrón para niños menores de 12 años y de 8 mg para niños ≥ 12 años (número total de niños n=28). El control total de la emesis se alcanzó en el 42% de los pacientes.

Prevención de náuseas y vómitos postquirúrgicos

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en 670 niños de edades entre 1 y 24 meses (edad post-fecundación ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg) se evaluó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios. Los sujetos incluidos tenían una intervención quirúrgica programada con anestesia general y tenían un estado ASA \leq III. Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que experimentaron al menos un episodio de emesis durante el periodo de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor en los pacientes con 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 (niños y niñas de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa (0,1 mg/kg en pacientes pediátricos de 40 kg de peso o menos; 4 mg en pacientes pediátricos de más de 40 kg de peso; número de pacientes=735) o a placebo (número de pacientes=734). El fármaco de estudio se administró durante al menos 30 segundos, inmediatamente antes o tras la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz en la prevención de náuseas y vómitos que placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Prevención y tratamiento de NVPO en pacientes pediátricos – Respuesta al tratamiento a las 24 horas

| Estudio | Variable | Ondansetrón (%) | Placebo (%) | Valor de p |
|---------|-------------|-----------------|-------------|--------------|
| S3A380 | RC | 68 | 39 | $\leq 0,001$ |
| S3GT09 | RC | 61 | 35 | $\leq 0,001$ |
| S3A381 | RC | 53 | 17 | $\leq 0,001$ |
| S3GT11 | sin náuseas | 64 | 51 | 0,004 |

| | | | | |
|--------|------------|----|----|-------|
| S3GT11 | sin emesis | 60 | 47 | 0,004 |
|--------|------------|----|----|-------|

RC = sin episodios eméticos, rescate o retirada

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 1,5 horas después de una dosis de 8 mg. En el caso de dosis superiores a 8 mg, el aumento de la exposición sistémica al ondansetrón con relación a la dosis es superior al proporcional; esto puede reflejar cierta reducción en el metabolismo de primer paso a dosis orales más altas. La biodisponibilidad media en hombres sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55% al 60%. La biodisponibilidad, después de la administración por vía oral, se incrementa ligeramente por la presencia de alimentos, pero no se afecta por los antiácidos.

Una perfusión intravenosa de 4 mg de ondansetrón administrada durante 5 minutos produce concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 65 ng/ml. Después de la administración de ondansetrón por vía intramuscular, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 25 ng/ml, 10 minutos después de la inyección.

Distribución

La disposición de ondansetrón después de la administración por vía oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar, con una semivida terminal de unas 3 horas y un volumen de distribución en el estado estacionario de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetrón por vía IM e IV es equivalente.

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 vías enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La ausencia del enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida.

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)

En pacientes pediátricos de 1 a 4 meses de edad (n=19) sometidos a una intervención quirúrgica, el aclaramiento normalizado a su peso fue aproximadamente un 30% más lento que en pacientes de 5 a 24 meses (n=22) pero comparable a los pacientes de 3 a 12 años. La semivida que se comunicó en la población de pacientes de 1 a 4 meses fue de una media de 6,7 horas, comparada con 2,9 horas en pacientes de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes de 1 a 4 meses pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución para fármacos solubles en agua, como ondansetrón.

En pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad y sometidos a una intervención quirúrgica programada con anestesia general, se redujeron los valores absolutos del aclaramiento y del volumen de distribución de ondansetrón en comparación con los valores de pacientes adultos.

Ambos parámetros aumentaron de manera lineal con el peso, y a los 12 años los valores se fueron aproximando a los de adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y volumen de distribución se normalizaron por peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre los diferentes grupos de edad. El uso de una posología ajustada en función del peso compensa los cambios relacionados con la edad y permite normalizar la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de entre 1 mes y 44 años de edad después de la administración intravenosa de ondansetrón. Basándose en este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón después de una administración oral o intravenosa en niños y adolescentes era comparable a la de adultos, con la excepción de los lactantes de entre 1 y 4 meses. El volumen 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, con la excepción de lactantes de entre 1 y 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 variabilidad inherente debido al bajo número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirán una dosis única en NVPO, no es probable que la disminución del aclaramiento sea clínicamente relevante.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios de Fase I iniciales en voluntarios sanos de edad avanzada mostraron ligeros descensos relacionados con la edad en el aclaramiento y un incremento en la semivida de eliminación de ondansetrón. Sin embargo, la amplia variabilidad entre los sujetos dio lugar a una considerable superposición de los parámetros farmacocinéticos entre sujetos jóvenes (<65 años) y sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) y no hubo diferencias generales en la eficacia o seguridad observadas entre pacientes jóvenes y de edad avanzada con cáncer incluidos en los ensayos clínicos de NVIQ para sustentar una recomendación de dosificación diferente en pacientes de edad avanzada.

De acuerdo a modelos más recientes de concentraciones plasmáticas y exposición-respuesta de ondansetrón, se prevé un efecto mayor sobre el intervalo QTcF en pacientes ≥ 75 años de edad en comparación con los adultos jóvenes. Se proporciona información específica sobre la pauta posológica de la administración intravenosa para pacientes mayores de 65 años de edad y para mayores de 75 años de edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15-60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución están reducidos después de la administración intravenosa de ondansetrón, dando lugar a un ligero, aunque clínicamente poco significativo, aumento de la semivida de eliminación (5,4 h). Un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis (evaluados en el periodo entre diálisis) mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma después de la administración intravenosa.

Insuficiencia hepática

Después de la administración oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave se redujo considerablemente el aclaramiento sistémico de ondansetrón, con una prolongación de las semividas de eliminación (15-32 h) y una biodisponibilidad oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo presistémico. No se ha evaluado la farmacocinética de ondansetrón después de su administración en supositorios en pacientes con insuficiencia hepática.

Diferencias de género

Se han observado diferencias de género en la distribución de ondansetrón, presentando las mujeres una mayor velocidad y grado de absorción después de una dosis oral y un aclaramiento sistémico y volumen de distribución reducidos (ajustado por peso).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelaron riesgos en especiales para los humanos de acuerdo a estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

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 puede afectar a la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio HERG. La importancia clínica de este hallazgo es incierta.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Citrato de sodio
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

6.3. Periodo de validez

Ampolla sin abrir: 3 años.

Inyección: El medicamento se debe usar inmediatamente después de la primera apertura.

Perfusión: Se ha demostrado estabilidad física y química en uso durante 7 días a 15-25°C y a 2-8°C.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

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

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ondansetrón Aurovitas se acondiciona en ampollas de vidrio transparente tipo I. Para facilitar la apertura, las ampollas pueden llevar un punto de corte (OPC) o pueden ir ralladas.

Ondansetrón Aurovitas 2 mg/ml está disponible en ampollas de 2 ml y 4 ml, acondicionadas en cajas de 1, 5 ó 10 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable y para perfusión de ondansetrón no se debe esterilizar en un autoclave.

La solución inyectable y para perfusión de ondansetrón es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con las siguientes soluciones para perfusión en el intervalo de concentración de 0,016 mg/ml a 0,64 mg/ml.

- Cloruro de sodio al 0,9% p/v.
- Dextrosa al 5% p/v.
- Manitol al 10% p/v.
- Solución de Ringer.
- Cloruro de potasio al 0,3% p/v y cloruro de sodio al 0,9% p/v.
- Cloruro de potasio al 0,3% p/v y dextrosa al 5% p/v.

Los estudios de compatibilidad con los diluyentes anteriores se han realizado en bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo y equipos de administración de cloruro de polivinilo. También se considera que el uso de bolsas de perfusión de polietileno o frascos de vidrio de tipo I proporciona una estabilidad adecuada. Se ha demostrado que las diluciones de la solución inyectable y para perfusión de ondansetrón en una solución para perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9% p/v o de dextrosa al 5% p/v son estables en jeringas de polipropileno. Se considera que la solución inyectable y para perfusión de ondansetrón diluida con otros líquidos de perfusión compatibles sería estable en jeringas de polipropileno.

Compatibilidad con otros fármacos

Ondansetrón inyectable se puede administrar por perfusión intravenosa a una velocidad de 1 mg/hora, p.ej. utilizando una bolsa de perfusión o una bomba de jeringa. Los siguientes fármacos se pueden administrar mediante el conector en Y del equipo de administración intravenosa de ondansetrón para concentraciones de ondansetrón de entre 16 y 160 microgramos/ml (es decir, 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml, respectivamente).

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

5-Fluorouracilo: concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (2,4 g en 3 l o 400 mg en 500 ml) administrado a una velocidad de por lo menos 20 ml/hora (500 ml/24 horas). Concentraciones más altas de 5-fluorouracilo pueden producir la precipitación de ondansetrón. La perfusión de 5-fluorouracilo puede contener hasta un 0,045% p/v de cloruro de magnesio además de otros excipientes compatibles.

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

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

Ceftazidima: dosis entre 250 mg y 2.000 mg reconstituidas con agua para preparaciones inyectables BP según las recomendaciones del fabricante (p.ej., 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima), administradas en forma de inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente cinco minutos.

Ciclofosfamida: dosis entre 100 mg y 1 g reconstituidas con 5 ml de agua para preparaciones inyectables BP por cada 100 mg de ciclofosfamida, según las recomendaciones del fabricante, y administradas en forma de inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente cinco minutos.

Doxorubicina: dosis entre 10 mg y 100 mg reconstituidas con 5 ml de agua para preparaciones inyectables BP por cada 10 mg de doxorubicina, según las recomendaciones del fabricante, y administradas en forma de inyección intravenosa en bolo durante aproximadamente cinco minutos.

Dexametasona: pueden administrarse 20 mg de fosfato sódico de dexametasona en forma de inyección intravenosa lenta durante 2-5 minutos a través del conector en Y de un equipo de perfusión que administre 8 ó 16 mg de ondansetrón diluidos en 50-100 ml de un líquido para perfusión compatible durante aproximadamente 15 minutos. Se ha demostrado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y ondansetrón, lo que avala la administración de estos fármacos a través del mismo equipo de administración, con concentraciones de 32 microgramos-2,5 mg/ml para fosfato sódico de dexametasona y 8 microgramos-0,75 mg/ml para ondansetrón.

La solución se debe inspeccionar visualmente antes de su uso (también después de la dilución). Sólo se deben usar las soluciones transparentes libres de partículas.

Las soluciones diluidas se deben conservar protegidas de la luz.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2019

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/>).