

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Kabi 0,08 mg/ml solución para perfusión

Ondansetrón Kabi 0,16 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón Kabi 0,08 mg/ml solución para perfusión:

1 ml de solución para perfusión contiene 0,08 mg de ondansetrón (como hidrocloreto dihidrato).

Cada frasco de 50 ml contiene 4 mg de ondansetrón.

Cada frasco de 100 ml contiene 8 mg de ondansetrón.

Ondansetrón Kabi 0,16 mg/ml solución para perfusión:

1 ml de solución para perfusión contiene 0,16 mg de ondansetrón (como hidrocloreto dihidrato).

Cada frasco de 50 ml contiene 8 mg de ondansetrón.

Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 3,57 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora y prácticamente libre de partículas.

pH: 3,3 – 4,0

Osmolalidad: 270 - 330 mOsmol/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

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

Ondansetrón también está indicado para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos posoperatorios (NVPO)

Población pediátrica:

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

4.2. Posología y forma de administración

Para perfusión intravenosa.

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (NVIC y NVIR)

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 dosis de ondansetrón deben ser flexibles en un intervalo de 8 a 32 mg/día y se seleccionarán tal como se indica a continuación.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas:

Para pacientes que reciben radioterapia o quimioterapia emetógenas, ondansetrón puede administrarse tanto por vía intravenosa como oral.

La dosis recomendada de ondansetrón es de 8 mg administrados mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, inmediatamente antes del tratamiento.

El tratamiento por vía oral o rectal se recomienda como protección frente a la emesis prolongada o retardada después de las primeras 24 horas.

Para la administración oral o rectal ver la ficha técnica de ondansetrón en comprimidos y supositorios, respectivamente.

Quimioterapia altamente emetógena p.ej. con cisplatino a altas dosis

Ondansetrón puede administrarse como dosis intravenosa única de 8 mg durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia. Las dosis superiores a 8 mg y hasta un máximo de 16 mg de ondansetrón, deben perfundirse durante no menos de 15 minutos. No debe administrarse una dosis única superior a 16 mg debido al aumento del riesgo de la prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Para el control de quimioterapias altamente emetógenas puede administrarse una dosis de 8 mg mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg, espaciadas 4 horas entre sí, o mediante una perfusión constante de 1 mg/hora, durante un período de hasta 24 horas.

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

El tratamiento por vía oral o rectal se recomienda como protección frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

Para la administración oral o rectal ver la ficha técnica de ondansetrón en comprimidos y supositorios, respectivamente.

Población pediátrica

Náuseas y de los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños \geq de 6 meses y adolescentes

La dosis para NVIQ puede calcularse en base al área de superficie corporal o al peso - ver abajo. En estudios clínicos en pacientes pediátricos, se administró ondansetrón mediante perfusión intravenosa diluida en 25 a 50 ml de solución salina o en otra solución compatible para la perfusión y se realizó la perfusión durante no menos de 15 minutos. Dado que este medicamento ya representa una formulación de ondansetrón diluida lista para usar, no es necesario diluirlo de nuevo.

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver sección 4.4).

Ondansetrón debe administrarse en perfusión intravenosa durante no menos de 15 minutos.

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

No hay datos de ensayos clínicos controlados para el uso de ondansetrón para las náuseas y los vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosis por área de superficie corporal:

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días. Ver la tabla 1 a continuación.

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

Tabla 1: Dosis por área de superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia - Niños \geq 6 meses y adolescentes^a

Área de superficie corporal	Día 1 ^{b,c}	Días 2-6 ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 2 mg de jarabe después de 12 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
\geq 0,6 m ² to \leq 1,2 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 4 mg de jarabe o comprimidos después de 12 horas	4 mg de jarabe o comprimidos cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 mg/m ² o 8 mg vía intravenosa más 8 mg de jarabe o comprimidos después de 12 horas	8 mg de jarabe o comprimidos cada 12 horas

a Puede que no estén disponibles todas las formas farmacéuticas.

b La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

Cálculo de dosis por peso corporal:

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver sección 4.4).

Ondansetrón debe administrarse 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.

Se pueden administrar dos dosis intravenosas adicionales en intervalos de 4 horas. La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe superar la dosis de adultos de 32 mg. La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días. Ver la tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Dosis por peso corporal para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia – Niños ≥ 6 meses y adolescentes^a

Peso	Día 1 ^{b,c}	Días 2-6 ^c
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg vía intravenosa cada 4 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg vía intravenosa cada 4 horas	4 mg de jarabe o comprimidos cada 12 horas

a Puede que no estén disponibles todas las formas farmacéuticas.

b La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

Personas de edad avanzada:

Todas las dosis intravenosas deben perfundirse durante no menos de 15 minutos.

En pacientes de entre 65 y 74 años de edad, puede seguirse la dosis programada para adultos.

En pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis intravenosa inicial de ondansetrón no debe exceder los 8 mg.

La dosis inicial de 8 mg puede ir seguida de dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg administradas tras un intervalo mínimo de 4 horas (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en individuos con insuficiencia hepática moderada o grave. En estos pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes con metabolismo lento 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.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos:

Prevención de las NVPO

Para prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios, la dosis recomendada de ondansetrón es de una única dosis de 4 mg administrada al inducir la anestesia.

Tratamiento de las NVPO establecidas

Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda una dosis única de 4 mg.

Población pediátrica:

Náuseas y vómitos postoperatorios en niños a partir de 1 mes y adolescentes.

Para la prevención de las NVPO en pacientes pediátricos sometidos a un proceso quirúrgico con anestesia general, puede administrarse una única dosis de ondansetrón con una dosis 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg antes, durante o después de la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las NVPO en pacientes pediátricos después de un proceso quirúrgico con anestesia general, puede administrarse una única dosis de ondansetrón con una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

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

Personas de edad avanzada

Hay experiencia limitada en el uso de ondansetrón en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) en personas mayores, sin embargo, ondansetrón ha sido bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben quimioterapia.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con insuficiencia hepática moderada o grave. En tales pacientes no debe excederse una dosis diaria total de 8 mg (por vía oral o parenteral).

Pacientes con metalismo lento 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 ni la frecuencia de administración.

Forma de administración

Vía intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ondansetrón 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 comunicado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas 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 post-comercialización de Torsade de Pointes en pacientes en tratamiento con ondansetrón. Debe evitarse 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 cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes que toman otros medicamentos que prolongan el intervalo QT o producen trastornos electrolíticos.

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

Se debe corregir la hipocalemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón .

Se han recibido informes post-comercialización 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 se justifica clínicamente el tratamiento concomitante con ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo observación.

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.

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.

Sodio

Este medicamento contiene 357 mg de sodio por frasco de 100 ml, equivalente al 17,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 178,5 mg de sodio por frasco de 50 ml, equivalente al 8,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica:

Los pacientes pediátricos que reciben ondansetrón con agentes quimioterápicos hepatotóxicos deberían ser monitorizados para controlar la presencia de insuficiencia hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)

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 la administración de una única dosis de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos tipos de regímenes de dosis. Cuando se comparan ensayos cruzados se demuestra una eficacia similar de ambos tipos de regímenes (ver sección 5.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay evidencias 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 se administra con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

Ondansetrón se metaboliza por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la multiplicidad de enzimas metabólicos capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición de un enzima o la reducción de la actividad de un enzima (ej. deficiencia genética en el CYP2D6) normalmente se ven compensadas por otros enzimas y deberían resultar en cambios muy pequeños o insignificantes en el aclaramiento general de ondansetrón o en los requerimientos de dosis.

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

El uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con fármacos cardiotóxicos (por ej. antraciclinas (como doxorubicina, daunorubicina o trastuzimab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Se han recibido informes post-comercialización 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 (IRSNS)). (ver sección 4.4).

Apomorfina

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

Fenitoína, carbamacepina y rifampicina

En pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (ej. fenitoína, carbamacepina y rifampicina), el aclaramiento oral de ondansetrón se vio incrementado y las concentraciones en sangre disminuyeron.

Tramadol

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

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. Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia no amamenten a sus hijos si están siendo tratadas con ondansetrón.

Fertilidad

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

En las pruebas psicomotoras, ondansetrón no afecta el desempeño ni ocasiona sedación. No se predicen efectos perjudiciales sobre tales actividades debido a la farmacología de ondansetrón.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación por órganos del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$) y 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 muy frecuentes, frecuentes y 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 notificaciones espontáneas postcomercialización.

Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis estándar recomendadas de ondansetrón, de acuerdo con la indicación y formulación. El perfil de acontecimientos adversos en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico					
			Reacciones de hipersensibilidad inmediata algunas veces graves, incluyendo anafilaxia ¹		
Trastornos del sistema nervioso					
Dolor de cabeza		Convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales tales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia) ²	Mareos durante la administración intravenosa rápida		

Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a<1/1000	Muy raras <1/10.000	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares					
			Alteraciones transitorias de la visión (p. ej. visión borrosa) predominantemente durante la administración intravenosa rápida	Ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa ³	
Trastornos cardíacos					
		Arritmias, dolor torácico con o sin descenso del segmento ST y bradicardia	Prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes)		Isquemia miocárdica (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares					
	Sensación de calor o sofocos	Hipotensión.			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
		Hipo			
Trastornos gastrointestinales					
	Estreñimiento				
Trastornos hepáticos					
		Incrementos asintomáticos en las pruebas de función hepática ⁴			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
				Erupción cutánea tóxica, (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
	Reacciones locales en el lugar de la inyección intravenosa, por administración repetida, en particular				

1. Las reacciones anafilácticas puede ser mortales. Se han observado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado estos síntomas con otros antagonistas selectivos de los receptores 5HT₃.
2. Observado sin evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes.
3. La mayoría de los casos de ceguera descritos se resolvieron antes de 20 minutos. La mayoría de los pacientes había recibido fármacos quimioterapéuticos, entre los que se incluía el cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria se describieron como de origen cortical.
4. Estos episodios fueron más frecuentes en pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Hay experiencia limitada acerca de la sobredosificación con ondansetrón. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya observados en pacientes que reciben las dosis recomendadas (ver sección 4.8). Las manifestaciones que se han comunicado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV transitorio de segundo grado.

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dependiente de la dosis. Se recomienda controlar el ECG en casos de sobredosis.

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

Tratamiento

No hay un antídoto específico para ondansetrón, por tanto, en todos los casos de sospecha de sobredosis, se proporcionará el tratamiento sintomático y las medidas de soporte apropiadas.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos antagonistas de receptores de serotonina (5HT₃)

Código ATC: A04AA01

Mecanismo de acción

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

No se conoce exactamente el mecanismo de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden causar la liberación de 5HT en el intestino delgado iniciando el reflejo de vómito mediante activación de los receptores 5HT₃ de las vías aferentes vagales. Ondansetrón bloquea la iniciación de este reflejo. La activación de los aferentes vagales puede causar también una liberación de 5HT en el área postrema, localizada sobre el suelo del cuarto ventrículo, lo que puede provocar emesis a través de un mecanismo central. Por lo tanto, el efecto de ondansetrón en referencia a las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5HT₃ en las neuronas localizadas tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.

Se desconoce el mecanismo de acción en los vómitos y náuseas post operatorios pero podrían existir vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por citotóxicos.

Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina.

El papel de ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos no está establecido.

Prolongación del intervalo QT

El efecto de ondansetrón en el intervalo QTc se ha evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino) en 58 adultos sanos, hombres y mujeres. Las dosis de ondansetrón incluyeron 8 mg y 32 mg administrados mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos. Para la dosis más alta estudiada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en QTcF 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 QTcF respecto a placebo después de la corrección basal fue de 5,8 (7,8) mseg. En este estudio no hubo medidas de QTcF mayores de 480 mseg y las prolongaciones de QTcF no fueron superiores a 60 mseg. No se observaron cambios significativos en las medidas electrocardiográficas en PR o en los intervalos QRS.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

La eficacia del ondansetrón en el control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia fue evaluada en un ensayo aleatorio doble-ciego en 415 pacientes de entre 1 y 18 años (S3AB3006). Durante los días del tratamiento con quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón 5 mg/m² por vía intravenosa más ondansetrón 4 mg por vía oral a las 8-12 horas después u ondansetrón 0,45 mg/kg por vía intravenosa más placebo por vía oral a las 8-12 horas después. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón por vía oral líquido dos veces al día durante tres días. El control completo de la emesis en el peor día de tratamiento con quimioterapia fue del 49% (5 mg/m² por vía intravenosa más ondansetrón 4 mg por vía oral) y del 41%

(0,45 mg/kg por vía intravenosa más placebo por vía oral). Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón vía oral líquido dos veces al día durante tres días. No hubo diferencia en la incidencia global o en la naturaleza de los acontecimientos adversos entre ambos grupos de tratamiento.

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

- 73% de los casos cuando se administró ondansetrón por vía intravenosa a dosis de 5 mg/m² junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral,
- 71% de los casos cuando se administró ondansetrón en forma de jarabe a dosis de 8 mg más 2-4 mg de dexametasona por vía oral en los días de la quimioterapia.

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

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

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

Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios

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

Se han realizado 4 estudios doble ciego controlados con placebo en 1469 pacientes mujeres y hombres (de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis única intravenosa de ondansetrón (0,1 mg/kg para pacientes pediátricos que pesaban 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos que pesaban más de 40 kg, número de pacientes=735) o placebo (número de pacientes =734). El fármaco en estudio se administró durante al menos 30 segundos inmediatamente antes o después de la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más efectivo en la prevención de las náuseas y vómitos que el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3 Prevención y tratamiento de PONV en pacientes pediátricos – Respuesta al tratamiento después de 24 horas

Estudio	Variable	Ondansetrón %	Placebo %	Valor de p
S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	no náuseas	64	51	0,004
S3GT11	no emesis	60	47	0,004

RC = sin episodios eméticos, medicación de rescate o retirada

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón se mantienen constantes a dosis repetidas. No se ha establecido una correlación directa de la concentración plasmática y el efecto anti-emético.

Absorción

Una perfusión intravenosa de ondansetrón de 4 mg administrada durante 5 minutos da como resultado unas concentraciones plasmáticas máximas de unos 65 ng/ml.

Distribución

La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vía oral, intramuscular (IM) e intravenosa (IV) es similar con un volumen de distribución en equilibrio de unos 140 litros. Se consigue una exposición sistémica equivalente después de una administración IM e IV de ondansetrón.

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

Biotransformación

Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. La ausencia del 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 de forma inalterada. La vida media terminal es de unas 3 horas.

Poblaciones especiales de pacientes

Diferencia entre sexos

Se comprobaron diferencias entre los sexos en la distribución del ondansetrón; las mujeres mostraron una tasa y una magnitud de absorción más altas después de una dosis oral, y una disminución del aclaramiento sistémico y del volumen de distribución (ajustados según el peso).

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)

En pacientes pediátricos entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado del peso fue aproximadamente un 30% más bajo que en los pacientes entre 5 y 24 meses (n=22) pero comparable a los pacientes entre 3 y 12 años. La semivida media en el grupo de pacientes de 1 a 4 meses fue de 6,7 horas en comparación con el valor de semivida de 2,9 horas en los pacientes de entre 5 y 24 meses y entre 3 y 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en el grupo de pacientes de 1 a 4 meses pueden deberse en parte por el alto porcentaje de agua corporal en los neonatos y bebés y un más alto volumen de distribución para los medicamentos solubles en agua como el ondansetrón.

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

El análisis farmacocinético de la población fue realizado en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de entre 1 mes y 44 años después de la administración intravenosa de ondansetrón. En base a este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón después de una dosis oral o intravenosa en niños y en adolescentes fue comparable a los adultos a excepción de los bebés entre 1 y 4 meses. El volumen estuvo relacionado con la edad y fue más bajo en los adultos que en los bebés y en los niños. El aclaramiento estuvo relacionado con el peso pero no con la edad, a excepción de los bebés de entre 1 y 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad de los bebés de 1 a 4 meses, o simplemente una variabilidad inherente debido al bajo número de sujetos en este grupo de edad. Puesto que los pacientes menores de 6 meses recibirán una única dosis para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos, un menor aclaramiento no es clínicamente relevante.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios de fase I temprana en voluntarios sanos de edad avanzada mostraron una ligera disminución en el aclaramiento asociada con la edad y un aumento de la semivida de ondansetrón. Sin embargo, la amplia variabilidad interindividual produjo un solapamiento considerable en los parámetros farmacocinéticos entre los jóvenes (<65 años de edad) y entre los sujetos de edad avanzada (≥65 años de edad) y no se observaron diferencias globales considerables en la seguridad o en la eficacia entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada con cáncer, reclutados en los ensayos clínicos que evaluaron las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia para respaldar una recomendación posológica distinta para los pacientes de edad avanzada.

A partir de modelos más recientes de concentraciones plasmáticas de ondansetrón y de modelados de exposición-respuesta, se predice un efecto más amplio sobre el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) en pacientes a partir de 75 años de edad, en comparación con los adultos jóvenes. Se proporciona información posológica específica para los pacientes mayores de 65 y de 75 años de edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 15-60 ml/min) tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución se reducen, después de una administración IV de ondansetrón, causando un ligero, aunque clínicamente insignificante aumento de la semivida de eliminación (5,4 h). 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 después de una administración IV.

Insuficiencia hepática

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).

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 toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En un estudio en canales iónicos cardíacos humanos clonales se comprobó que el ondansetrón tiene el potencial de afectar a la repolarización cardíaca por medio del bloqueo de los canales de potasio HERG. En un estudio sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, se observó que ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver sección 5.1 Prolongación del intervalo QT).

Los estudios de toxicología reproductiva con ratas y conejos no revelaron indicios de un efecto perjudicial para el feto cuando ondansetrón se administró durante la organogénesis a aproximadamente 6 y 24 veces la dosis oral máxima recomendada en seres humanos de 24 mg/día, basándose en la superficie corporal.

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos, las hembras embarazadas recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día y 30 mg/kg/día, respectivamente, durante el periodo de la organogénesis. Con la excepción de un ligero descenso del aumento de peso corporal materno en los conejos, no hubo efectos significativos del ondansetrón en las madres ni en el desarrollo de las crías. Con dosis de 15 mg/kg/día en las ratas y de 30 mg/kg/día en los conejos, la dosis materna fue aproximadamente 6 y 24 veces la dosis oral máxima recomendada para los seres humanos de 24 mg/día, respectivamente, basándose en la superficie corporal.

En un estudio de toxicidad del desarrollo pre- y posnatal, las ratas embarazadas recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día desde el día 17 del embarazo hasta el día 21 de la camada. Con la excepción de una ligera reducción del aumento de peso corporal materno, no hubo efectos en las ratas embarazadas ni en el desarrollo pre- y posnatal de las crías, incluido el rendimiento reproductivo de la generación F1 apareada. Con una dosis de 15 mg/kg/día en las ratas, la dosis materna fue aproximadamente 6 veces la dosis oral máxima recomendada para los seres humanos de 24 mg/día basándose en la superficie corporal.

Ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de las ratas, la proporción leche/plasma fue de 5,2:1.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Ondansetrón solución para perfusión solo debe mezclarse con las soluciones para perfusión que se recomiendan en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir:

3 años

Después de la primera apertura:

Este medicamento debe utilizarse inmediatamente después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Mantener los frascos en el cartonaje exterior para protegerlos de la luz

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de LPDE cerrados con un tapón con un disco de goma para permitir la inserción de la aguja.

Cada frasco contiene:

Ondansetrón Kabi 0,08 mg/ml: 50 ml, 100 ml

Ondansetrón Kabi 0,16 mg/ml: 50 ml

Tamaño del envase:

Ondansetrón Kabi 0,08 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Ondansetrón Kabi 0,16 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

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

Debe inspeccionarse visualmente la solución antes de su uso. Solo deben utilizarse las soluciones transparentes e incoloras prácticamente libres de partículas.

Compatibilidad con otros medicamentos:

Los siguientes fármacos pueden administrarse al mismo tiempo que ondansetrón a través del conector en Y del equipo de administración de ondansetrón. Aunque en general se ha demostrado la compatibilidad durante hasta 1 hora, deben tenerse en cuenta las recomendaciones indicadas por el fabricante para el fármaco que se vaya a administrar al mismo tiempo.

Cisplatino: Concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (ej. 240 mg en 500 ml).

5-Fluorouracilo: Concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (400 mg en 500 ml) administrados a una velocidad de por lo menos 20 ml/hora (500 ml/24 horas). Concentraciones superiores de 5-fluorouracilo pueden causar la precipitación de ondansetrón. La solución de 5-fluorouracilo puede contener hasta un 0,045% p/v de cloruro magnésico además de otros excipientes compatibles.

Carboplatino: Concentraciones de hasta 10 mg/ml (ej. 1000 mg en 100 ml)

Etopósido: Concentraciones de hasta 0,25 mg/ml (ej. 250 mg en 1 litro).

Ceftazidima: Se ha demostrado compatibilidad para 2.000 mg reconstituidos con 20 ml de NaCl al 0,9% (100 mg/ml) y 2.000 mg reconstituidos con 10 ml de agua para preparaciones inyectables (200 mg/ml)

Ciclofosfamida: Se ha demostrado compatibilidad para 1.000 mg reconstituidos con 50 ml de NaCl al 0,9% (20 mg/ml).

Doxorrubicina: Concentraciones de hasta 2 mg/ml (ej. 100 mg en 50 ml).

Dexametasona: Se ha demostrado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona en concentraciones de hasta 4 mg/ml y ondansetrón, lo que apoya la administración de estos fármacos a través el mismo equipo de administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fresenius Kabi España S.A.U
Torre Mapfre – Vila Olímpica
C/ Marina 16-18
08005- Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional.]

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

Junio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022

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