FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Hikma 4 mg/2 ml solución inyectable EFG
Ondansetrón Hikma 8 mg/4 ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón Hikma 4 mg/2 ml solución inyectable EFG:
Cada ampolla de 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón (como hidrocloruro dihidrato) en solución acuosa para administración intravenosa.

Ondansetrón Hikma 8 mg/4 ml solución inyectable EFG:
Cada ampolla de 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón (como hidrocloruro dihidrato) en solución acuosa para administración intravenosa.

Excipientes con efecto conocido
1 ml de solución inyectable contiene 3,6 mg de sodio como cloruro de sodio y citrato de sodio (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución transparente e incolora con un rango de pH de 3.3-4.0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:
Ondansetrón está indicado para el control de las náuseas y de los vómitos inducidos por radioterapia citotóxica y quimioterapia y para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios.

Población pediátrica
Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños a partir de 6 meses, y en la prevención y el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, en niños a partir de 1 mes de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV)

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 la dosis de ondansetrón deben ser flexibles en el intervalo de 8-32 mg al día y seleccionarse como se indica a continuación.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas: ondansetrón puede administrarse por vía rectal, oral (comprimidos o jarabe), intravenosa o intramuscular. Sin embargo, Ondansetrón Hikma sólo está aprobado para administración intravenosa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Para la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia emetógena, ondansetrón 8 mg debe administrarse en forma de inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos), inmediatamente antes de la quimioterapia o radioterapia, seguida por dosis de 8 mg por vía oral cada 12 horas.

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

Quimioterapia altamente emetógena: En los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena, por ejemplo, con cisplatino a dosis altas, ondansetrón puede administrarse por vía rectal, oral, intravenosa o intramuscular. Sin embargo, Ondansetrón Hikma sólo está aprobado para administración intravenosa.
Se ha demostrado que el ondansetrón es igualmente eficaz en los siguientes esquemas de dosis durante las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) inmediatamente antes de la quimioterapia;

- Una dosis de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de dos dosis adicionales intravenosas espaciadas por 4 horas entre sí, o mediante una perfusión constante de 1 mg/hora durante 24 horas;

Una dosis máxima inicial de 16 mg por vía intravenosa, diluida en 50–100 ml de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrada mediante perfusión en no menos de 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia. La dosis inicial de ondansetrón puede ir seguida de dos dosis de 8 mg intravenosas adicionales (en no menos de 30 segundos), espaciadas 4 horas entre sí.

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

La selección de la pauta posológica debe determinarse en función de la intensidad del tratamiento emetógeno. Puede potenciarse la eficacia de ondansetrón en quimioterapia altamente emetógena, añadiendo una dosis intravenosa única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona antes de la quimioterapia.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, deberá continuarse con ondansetrón por vía oral o rectal durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

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

La posología en caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia se puede calcular a partir de la superficie corporal (SC) o del peso, ver más adelante. En estudios clínicos pediátricos ondansetrón se administra por perfusión intravenosa diluida en 25 a 50 ml de solución salina u otro fluido de perfusión compatible y perfundido 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 las secciones 4.4 y 5.1).

Ondansetrón debe diluirse en dextrosa al 5 %, en cloruro sódico al 0,9% o en cualquier otra solución para perfusión compatible (ver sección 6.6) y perfundida de forma intravenosa durante no menos de 15 min.

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

Cálculo de dosis por superficie corporal:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m^2. La dosis intravenosa única no debe exceder de 8 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días (Tabla 1).

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

Tabla 1: Dosis por superficie corporal, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños ≥6 meses y adolescentes

Superficie corporal	Día 1 [a,b]	Días 2-6 [b]
< 0,6 m^2	5 mg/m^2 IV más 2 mg de jarabe después de 12 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
≥ 0,6 m^2 a ≤ 1.2 m^2	5 mg/m^2 IV más 4 mg de jarabe o comprimido después de 12 horas	4 mg de jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1.2 m^2	5 mg/m^2 IV más 8 mg de jarabe o comprimido después de 12 horas	4 mg de jarabe o comprimido cada 12 horas

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.
b. 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 secciones 4.4 y 5.1).

Ondansetrón Hikma 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. Deben administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas. La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días (Tabla 2).

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

Tabla 2: Dosis por peso, para CINV en niños ≥6 meses y adolescentes

Peso	Día 1 [a,b]	Días 2-6 [b]
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	2 mg de jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	4 mg de jarabe o comprimido cada 12 horas

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.
b. La dosis total durante 24 horas (administrada en dosis divididas) no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de 65 a 74 años, se puede seguir las mismas pautas posológicas que para los adultos. Todas las dosis intravenosas deben diluirse en 50 - 100 ml de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrar mediante perfusión durante más de 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 deben diluirse en 50 - 100 ml de solución salina u otros fluidos de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrar durante más de 15 minutos por perfusión. Tras la dosis inicial

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de 8 mg, se pueden administrar 2 dosis adicionales de 8 mg, mediante una perfusión de más de 15 minutos dejando un tiempo de más de 4 horas entre la administración de una dosis y otra (ver sección 5.2).

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 moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía parenteral u oral.

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, por tanto, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO**)**

Adultos:
Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios: ondansetrón puede administrarse por vía oral, intravenosa o intramuscular. Sin embargo, Ondansetrón Hikma sólo está aprobado para administración intravenosa.
Ondansetrón puede administrarse como dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta al inducir la anestesia.

Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos: se recomienda administrar una dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta.

Población pediátrica
Náuseas y vómitos postoperatorios en niños ≥ 1 mes y adolescentes
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) una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia.

Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos en cirugía general
En pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, se puede administrar una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos). La dosis a administrar será de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

No hay datos del uso de ondansetrón en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños menores de 2 años.

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

Pacientes con insuficiencia renal:
No se requiere variar la dosis diaria, frecuencia de dosis o vía de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática
El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con disfunción moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, por tanto, modificar la dosis diaria o la frecuencia de administración.

4.3. Contraindicaciones

El uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores de la 5-HT3.

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

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver sección 5.1). Por otro lado, se han notificado casos postcomercialización de Torsade de Pointes en pacientes que recibieron ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón debe ser administrado con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con alteraciones electrolíticas, fallo cardiaco congestivo, bradiarritmias o pacientes que estén tomando otros fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT o alteraciones electrolíticas.

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

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

Se han descrito casos post-comercialización de síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anormalidades neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). Si el tratamiento concomitante de ondansetrón con medicamentos serotoninérgicos está justificado clínicamente, se recomienda monitorizar a los pacientes.

Se sabe que ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se monitorizará a los pacientes con signos de obstrucción intestinal subaguda después de la administración.

En pacientes que se han sometido a una adenoamigdalectomía, la prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón podría enmascarar una hemorragia oculta. Por ello, dichos pacientes deben ser monitorizados con cuidado tras recibir ondansetrón.

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por mililitro, esto es esencialmente "exento de sodio".

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Náuseas o vómitos inducidos por quimioterapia
Cuando la dosis se calcula en base a mg/kg y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se administra una única dosis de 5 mg/m^2 seguida por una dosis oral. La eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos no ha sido investigada 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

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 farmacocinética cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

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 la reducción de la actividad de una enzima (p. ej. deficiencia genética de CYP2D6) normalmente se compensa mediante las otras enzimas y sólo origina un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

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 ejemplo, antraciclinas como doxorrubicina, daunorrubicina o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarona) y agentes betabloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Medicamentos serotoninérgicos (ej. ISRS y IRSN): Se han notificado casos post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo los ISRS y IRSN). (Ver sección 4.4).

Apomorfina: En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con apomorfina hidrocloruro, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina: En aquellos pacientes tratados con potentes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), el aclaramiento tras la administración de ondansetrón por vía oral fue incrementado y las concentraciones plasmáticas reducidas.

Tramadol: Datos procedentes 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
En base a la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En un estudio de cohorte con 1,8 millones de embarazos, el uso de ondansetrón durante el primer trimestre se asoció a un mayor riesgo de hendiduras bucales (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas; riesgo relativo ajustado, 1,24 [IC del 95 %, 1,03-1,48]).

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardiacas muestran resultados contradictorios.
Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción.
No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo

Lactancia
En los estudios se ha demostrado que ondansetrón pasa a la leche de los animales en periodo de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres en periodo de lactancia no amamanten a sus bebés si están recibiendo ondansetrón.

Fertilidad
No hay información en relación a los efectos de ondansetrón sobre la fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En las pruebas psicomotoras, el ondansetrón no perjudica el rendimiento ni provoca sedación. La farmacología del ondansetrón no permite predecir efectos perjudiciales en estas actividades.

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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100), <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), 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 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, en ocasiones grave incluyendo anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Cefalea.
Poco frecuentes: convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia)[1].
Raras: vértigo de manera predominante durante una administración intravenosa rápida de ondansetrón

Trastornos oculares
Raras: Alteraciones visuales transitorias (por ejemplo, visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.
Muy raras: ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa[2].

Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia.
Raros: prolongación del intervalo QTc (incluyendo Torsade de Pointes).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuencia no conocida: Isquemia miocárdica (ver sección 4.4)

Trastornos vasculares
Frecuentes: Sensación de enrojecimiento o calor.
Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Estreñimiento

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática[3]

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 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 frecuentemente en pacientes que reciben quimioterapia con cisplatino.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las 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

Existe una experiencia limitada acerca de la sobredosificación 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 de sobredosificación 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 dosis dependiente. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento del electrocardiograma.

Se han notificado casos compatibles con el síndrome serotoninérgico en niños pequeños tras una sobredosis oral.

Tratamiento

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.

El tratamiento posterior debe ser el indicado clínicamente o el recomendado por el centro de toxicología, cuando esté disponible.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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 (5 – HT3).
Código ATC: A04AA01.

Mecanismo de acción
Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo del receptor $5HT_3$. No se conoce el modo exacto de acción en el control de náuseas y vómitos. Los agentes quimioterápicos y de radioterapia pueden producir la liberación de 5HT en el intestino delgado iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores $5HT_3$ de las vías aferentes vagales. Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo.
La activación de las vías aferentes vagales también puede producir la liberación de 5HT en el área postrema, localizada en el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover emesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el control de náuseas y el vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores de $5HT_3$ sobre las neuronas situadas tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. No se conocen los mecanismos de acción de ondansetrón en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por agentes citotóxicos.

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática

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

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

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, en 415 pacientes entre 1 y 18 años (S3AB3006) se evaluó la eficacia de ondansetrón en el control de emesis y náuseas inducidos por quimioterapia. En los días de la quimioterapia los pacientes recibieron 5 mg/m^2 de ondansetrón por vía intravenosa más 4 mg de ondansetrón por vía oral tras 8-12 horas u 0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa más placebo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administrado por vía oral 8-12 horas después. Tras 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/m^2 intravenoso + ondansetrón 4 mg oral) y 41% (0,45 mg/kg intravenoso + placebo oral). Tras la administración de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón jarabe dos veces al día durante 3 días.

Un ensayo clínico doble-ciego, aleatorizado y controlado por 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:

- 73% de los pacientes que recibieron ondansetrón intravenoso a una dosis de 5 mg/m^2 , junto con 2-4 mg de dexametasona oral.
- 71% de los pacientes que recibieron ondansetrón en jarabe a una dosis de 8 mg + 2-4 mg de dexametasona oral en los días de quimioterapia.

Tras 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.

En otro ensayo clínico abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A239) se 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 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.

Náuseas y vómitos postoperatorios
Se evaluó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en 670 niños de edades entre 1 y 24 meses (edad post-fecundación U≥U44 semanas, peso U≥U3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado U≤ UIII según la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists). 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 pacientes que experimentó al menos un episodio de vómitos durante el periodo de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor en el grupo de pacientes con placebo que para los pacientes que recibieron ondansetrón (28% vs. 11%; p<0,0001).

Se han realizado cuatro estudios doble-ciego, controlados por 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 el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos – Respuesta al tratamiento a las 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 náusea	64	51	0,004
S3GT11	no emesis	60	47	0,004

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

RC = Respuesta completa (no episodios eméticos, rescate o retirada)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la dosis. 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 media en hombres sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55% al 60%. La biodisponibilidad se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no así por los antiácidos. Los estudios realizados en voluntarios sanos de edad avanzada han mostrado aumentos ligeros, pero clínicamente insignificantes, relacionados con la edad, tanto de la biodisponibilidad oral (65%) como de la semivida (5 horas) del ondansetrón.
La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vías oral, intramuscular e intravenosa es similar, con una semivida de eliminación de unas 3 horas y un volumen de distribución en equilibrio de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetrón por las vías intramuscular e intravenosa es equivalente.

Una perfusión intravenosa de 4 mg de ondansetrón administrada durante 5 minutos da lugar a concentraciones plasmáticas máximas de unos 65 ng/ml. Tras la administración intramuscular de ondansetrón, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de unos 25 ng/ml a los 10 minutos de la inyección.

Tras la administración del supositorio de ondansetrón, las concentraciones plasmáticas de ondansetrón son detectables entre 15 y 60 minutos después de la dosis. Las concentraciones aumentan de forma esencialmente lineal hasta alcanzar concentraciones máximas de 20-30 ng/ml, normalmente 6 horas después de la administración. A continuación, las concentraciones plasmáticas descienden, pero a un ritmo más lento que el observado tras la administración oral, debido a la absorción continuada del ondansetrón. La biodisponibilidad absoluta del ondansetrón a partir del supositorio es de aproximadamente el 60% y no se ve afectada por el sexo. La semivida de la fase de eliminación tras la administración del supositorio viene determinada por la velocidad de absorción del ondansetrón, no por el aclaramiento sistémico, y es de aproximadamente 6 horas. Las mujeres presentan un pequeño aumento, clínicamente insignificante, de la semivida en comparación con los hombres.

El ondansetrón no está altamente ligado a las proteínas (70-76%). El 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 sin cambios en la orina. La ausencia de la enzima CYP2D6 (el polimorfismo de la debrisoquina) no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas del ondansetrón no se modifican en dosis repetidas.

<u>Poblaciones especiales</u>
Género
La disposición de ondansetrón varía en función del sexo, de manera que en mujeres es mayor la tasa y velocidad de absorción por vía oral y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado al peso).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)
En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a una intervención quirúrgica, el aclaramiento normalizado a su peso fue aproximadamente un 30% más lento que en pacientes entre 5 y 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 con edades comprendidas entre los 3 y 12 años y sometidos a una intervención quirúrgica electiva 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 siguiendo una moda lineal con el peso y hasta los 12 años de edad, 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 empleo de una dosis en función del peso compensa estos cambios relacionados con la edad y resulta eficaz en la normalización de 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.

*Pacientes con insuficiencia rena*l
En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 – 60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución están reducidos, causando un ligero, aunque clínicamente poco significativo, aumento de la semivida de eliminación (5,4 horas). 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 tras la administración intravenosa

Pacientes de edad avanzada
En estudios Fase I llevados a cabo con voluntarios sanos de edad avanzada, se han observado ligeros descensos en el aclaramiento, y un incremento en la semivida de eliminación de ondansetrón. Sin embargo, a pesar de la amplia variabilidad entre los sujetos, el resultado observado fue un solapamiento considerable de los parámetros farmacocinéticos entre sujetos jóvenes (< 65 años) y sujetos de edad avanzada (> 65 años), y no hubo diferencias globales en la eficacia y seguridad observada entre pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada con cáncer que fueron incluidos en los ensayos clínicos de CINV, que apoyen la recomendación del uso de diferentes dosis en pacientes de edad avanzada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En base a datos más recientes sobre las concentraciones plasmáticas de ondansetrón y datos sobre modelos de respuesta a la exposición al fármaco, en pacientes ≥ 75 años se espera un mayor efecto sobre el intervalo QTc, en comparación con adultos jóvenes. Existe información específica sobre la pauta posológica de administración intravenosa, en pacientes mayores de 65 años y también para pacientes mayores de 75 años (ver sección 4.2).

Pacientes con 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) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo presistémico. No se ha evaluado la farmacocinética del ondansetrón tras su administración como supositorio en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos adicionales relevantes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

Ondansetrón Hikma no debe administrarse en la misma jeringa o perfusión que cualquier otro medicamento. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años.
La solución diluida es químicamente estable durante 24 h almacenado entre 2-8º C.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.
Conservar en su envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ondansetrón Hikma 4 mg/ 2 ml solución inyectable EFG: ampollas transparentes de vidrio tipo I con OPC (One-Point-Cut), de 2 ml de capacidad.
Tamaño de envase: 5 ampollas.

Ondansetrón Hikma 8 mg/4 ml solución inyectable EFG: ampollas transparentes de vidrio tipo I con OPC (One-Point-Cut), de 5 ml de capacidad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tamaño de envase: 5 ampollas.

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.

Antes de su uso, la solución debe inspeccionarse visualmente. Solo se deben utilizar aquellas soluciones transparentes prácticamente libres de partículas.

La solución inyectable de ondansetrón no debe esterilizarse en autoclave.

Compatibilidad con fluidos intravenosos:
Ondansetrón Hikma 4 mg/2 ml y 8 mg/4 ml solución inyectable solo debe mezclarse con aquellas soluciones para perfusión que se recomiendan:

- •Cloruro sódico perfusión intravenosa BP al 0,9% (p/v).
- •Glucosa perfusión intravenosa BP al 5% (p/v.)
- •Manitol perfusión intravenosa BP al 10% (p/v).
- •Solución de Ringer perfusión intravenosa.
- •Cloruro potásico al 0,3% (p/v) en cloruro sódico al 0,9% (p/v) perfusión intravenosa BP.
- •Cloruro potásico al 0,3% (p/v) en glucosa al 5% (p/v) perfusión intravenosa BP.

De acuerdo con las buenas prácticas farmacéuticas, las diluciones de ondansetrón Hikma inyectable en líquidos intravenosos deben prepararse en el momento de la perfusión o almacenarse a 2-8°C durante no más de 24 horas antes del inicio de la administración.

Compatibilidad con otros medicamentos: Ondansetrón puede administrarse mediante perfusión intravenosa a 1 mg/hora, por ejemplo, desde una bolsa de perfusión o una bomba de jeringa. Los siguientes fármacos pueden administrarse a través del punto Y del equipo de perfusión para concentraciones de ondansetrón de 16 a 160 microgramos/ml (por ejemplo, 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml, respectivamente);

Cisplatino:
Concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (es decir, 240 mg en 500 ml) administrado durante un periodo de 1-8 horas

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

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.

Etopósido:
Concentraciones entre 0,14 mg/ml y 0,25 mg/ml (es decir, 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 2000 mg reconstituida con agua para preparaciones inyectables BP según las recomendaciones del fabricante (es decir, 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima), administrada en forma de inyección en bolo durante un periodo aproximado de cinco minutos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ciclofosfamida:
Dosis entre 100 mg y 1 g reconstituida con agua para preparaciones inyectables BP, 5 ml para 100 mg de ciclofosfamida, según las recomendaciones del fabricante y administrada en forma de inyección en bolo durante un periodo aproximado de cinco minutos

Doxorrubicina:
Dosis entre de 10 mg y 100 mg reconstituida con agua para preparaciones inyectables BP, 5 ml para 10 mg de doxorrubicina, según las recomendaciones del fabricante y administrada en forma de inyección en bolo durante un periodo aproximado de cinco minutos.

Dexametasona:
Se puede administrar el fosfato sódico de dexametasona a dosis de 20 mg en forma de inyección intravenosa lenta durante 2-5 minutos a través de la conexión en Y de un sistema de perfusión con el que se administren 8 o 16 mg de ondansetrón diluidos en 50-100 ml de una solución para perfusión compatible durante un periodo aproximado de 15 minutos. Se ha confirmado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y el ondansetrón, lo que avala la administración de estos fármacos a través del mismo sistema con concentraciones de 32 microgramos- 2,5 mg/ml para el fosfato sódico de dexametasona y 8 microgramos-1 mg/ml para ondansetrón.

.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel.: ++351-21 960 84 10
Fax:++351-21 961 51 02
Email: portugalgeral@hikma.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml solución inyectable EFG: 89.765
Ondansetron Hikma 4 mg/ 2 ml solución inyectable EFG: 89.766

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2024
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024
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/)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios