

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Kern Pharma 2 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene hidrocloreuro de ondansetrón dihidrato equivalente a 2 mg de ondansetrón

Cada ampolla de polipropileno o de vidrio de 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón

Cada ampolla de polipropileno o de vidrio de 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón

Excipientes con efecto conocido: Este medicamento contiene 2,3 mmol (53,5 mg) de sodio por dosis máxima diaria de 32 mg.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

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

Población pediátrica

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

4.2. Posología y forma de administración

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia:

Adultos: El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía de acuerdo con las dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La vía de administración y la dosis de ondansetrón deben ser flexibles, dentro del intervalo de 8-32 mg por día y deben elegirse según se indica más abajo.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas: Ondansetrón puede administrarse por vía intravenosa o por vía intramuscular.

Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia, ondansetrón puede administrarse tanto por vía intravenosa como por otras vías. Sin embargo, este producto es sólo para inyección.

La dosis recomendada de ondansetrón es de 8 mg administrados en forma de inyección intravenosa o intramuscular lenta, inmediatamente antes del tratamiento, o en forma de una perfusión de breve duración, durante 15 minutos, seguidas de tratamiento con formas farmacéuticas distintas de la intravenosa o intramuscular. Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, se recomienda el tratamiento de hasta 5 días de duración con formas distintas de la intravenosa o intramuscular.

Quimioterapia altamente emetógena: En pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis elevadas), ondansetrón puede administrarse por vía intravenosa o por otras vías distintas.

Se ha demostrado que la eficacia de ondansetrón es la misma en las pautas posológicas siguientes, durante las primeras 24 horas de la quimioterapia:

- Una dosis única de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o por inyección intramuscular, inmediatamente antes de la quimioterapia.
- Una dosis de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta (en no menos de 30 segundos) o por inyección intramuscular inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de otras dos dosis 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.
- Una dosis máxima inicial de 16 mg por vía intravenosa, diluida en 50-100 ml de solución salina u otro fluido para perfusión compatible (ver sección 6.6) y perfundida durante no menos de 15 minutos inmediatamente antes de la quimioterapia. La dosis inicial de ondansetrón puede ir seguida de dos dosis adicionales de 8 mg mediante inyección intravenosa (en no menos de 30 segundos) o intramuscular, espaciadas cuatro horas entre sí.

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

La selección de la pauta posológica debe determinarse en función de la severidad del estímulo emetógeno. Puede potenciarse la eficacia de ondansetrón en la quimioterapia altamente emetógena añadiendo una dosis intravenosa única de 20 mg de dexametasona fosfato de sodio, administrada antes de la quimioterapia. Para proteger contra la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, debe continuarse el tratamiento con ondansetrón oral hasta un máximo de 5 días después de cada ciclo de tratamiento.

Población pediátrica

NVIQ en niños mayores a 6 meses y adolescentes

La dosis para NVIQ puede calcularse a partir de la superficie corporal (SC) o del peso corporal - ver más abajo. En estudios clínicos en pediatría, ondansetrón fue administrado por infusión intravenosa diluido en 25 – 50 ml de una solución salina o en otro medio de infusión compatible, durante no menos de 15 min de infusión. Las dosificaciones basadas en el peso dan lugar a dosis diarias totales más elevadas, comparadas con las dosificaciones basadas en la SC (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ondansetrón Kern Pharma debe diluirse en dextrosa al 5% o en cloruro de sodio al 0,9%, o en otro líquido para perfusión compatible (ver sección 6.6); la perfusión intravenosa se realizará durante un período no inferior a 15 minutos.

No se dispone de datos de estudios clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en la prevención de NVIQ retardada o prolongada. Tampoco se dispone de información sobre estudios clínicos controlados con el uso de ondansetrón para la náusea y el vómito inducidos por radioterapia en niños.

Dosificación según la SC

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

El tratamiento por vía oral puede iniciarse doce horas más tarde y puede continuarse hasta un máximo de 5 días (ver Tabla 1).

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

Tabla 1: Dosificación basada en la SC para la quimioterapia – Niños de edad >6 meses y adolescentes

SC	Día 1 ^(a,b)	Días 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. más 2 mg vía oral a las 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas

$\geq 0,6 \text{ m}^2$ a $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. más 4 mg vía oral a las 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas
$\geq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² o 8 mg i.v. más 8 mg vía oral a las 12 horas	8 mg vía oral cada 12 horas

a La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

Dosificación según el peso corporal

La dosificación basada en el peso da lugar a una dosis diaria total mayor en comparación con la dosificación basada en la SC (secciones 4.4 y 5.1).

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

Pueden administrarse otras dos dosis intravenosas espaciadas 4 horas.

El tratamiento por vía oral puede iniciarse doce horas más tarde y puede continuarse hasta un máximo de 5 días (ver Tabla 2).

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

Tabla 2: Dosificación basada en el peso corporal para la quimioterapia – Niños de edad ≥ 6 meses y adolescentes

Peso	Día 1 ^(a,b)	Días 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg i.v. cada 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
$> 10 \text{ kg}$	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg i.v. cada 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

a La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

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

Pacientes de edad avanzada:

Pacientes entre 65 y 74 años, pueden seguir la pauta de adultos. Todas las dosis intravenosas deben ser diluidas en 50-100 ml de solución salina o en otro fluido compatible con la perfusión (ver sección 6.6) y administrarse mediante perfusión durante como mínimo 15 minutos.

Pacientes de 75 años o más, la dosis inicial de ondansetrón no debe exceder de los 8 mg. Todas las dosis intravenosas deben ser diluidas en 50-100 ml de disolución salina o en otro fluido compatible con la perfusión (ver sección 6.6) y administrarse mediante perfusión durante como mínimo 15 minutos. La dosis inicial de 8 mg puede estar seguida de dos dosis más 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 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.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

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

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos: Para la prevención de los NVPO puede administrarse ondansetrón por vía oral o intravenosa, o por inyección intramuscular.

Puede administrarse una dosis única de 4 mg de ondansetrón mediante inyección intramuscular o intravenosa lenta, en el momento de inducción de la anestesia.

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

Población pediátrica:

NVPO en niños mayores a 1 mes y adolescentes

Para la prevención de los NVPO en pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, puede administrarse una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos), a la dosis de 0,1mg/kg hasta un máximo de 4 mg, tanto antes de la inducción de la anestesia como durante o después de la misma.

Para el tratamiento de los NVPO tras la cirugía en pacientes pediátricos sometidos a cirugía bajo anestesia general, puede administrarse una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos), a la dosis de 0,1mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de ondansetrón en el tratamiento de los NVPO en niños menores a 2 años de edad.

Pacientes de edad avanzada:

Hay poca experiencia en el uso de ondansetrón en la prevención y tratamiento de los NVPO en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben quimioterapia.

Pacientes con insuficiencia renal:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

El aclaramiento de ondansetrón se reduce significativamente y la semivida sérica se prolonga significativamente en los sujetos con disfunción moderada o severa de la función hepática. En tales pacientes no debería excederse una dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina:

La semivida de eliminación de ondansetrón no se ve alterada en sujetos clasificados como metabolizadores lentos de la 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.

4.3. Contraindicaciones

Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad a ondansetrón o a cualquiera de los excipientes del medicamento, incluidos en la sección 6.1

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT₃. Se recomienda un tratamiento sintomático de los

acontecimientos respiratorios y el médico debe estar particularmente atento ante su aparición ya que pueden ser 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 tomaron 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 debe corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Se han notificado casos postcomercialización de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRIs)). Si el tratamiento concomitante de ondansetrón con medicamentos serotoninérgico esta clínicamente justificado, se recomienda monitorizar a los pacientes.

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

En pacientes sometidos a una cirugía adenoamigdaliana, la prevención de las náuseas y los vómitos con ondansetrón puede enmascarar una hemorragia oculta. Por lo tanto, deberá realizarse un seguimiento cuidadoso de estos pacientes después de administrar ondansetrón.

Este medicamento contiene 2,3 mmol (53,5 mg) de sodio por dosis máxima diaria de 32 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Población pediátrica:

Es necesario realizar un seguimiento cuidadoso de cualquier trastorno de la función hepática en los pacientes pediátricos tratados con ondansetrón y con agentes quimioterápicos hepatotóxicos.

NVIQ

Cuando se calcule la dosis en mg/kg de peso y se administren tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será superior a la de un tratamiento con una dosis única de 5 mg/m² seguida de una dosis oral. La eficacia comparada de estas dos pautas posológicas distintas no se ha investigado en estudios clínicos. La comparación entre distintos estudios clínicos indica que ambas pautas tendrían una eficacia comparable (ver sección 5.1).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay evidencia de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que comúnmente se coadministra. Estudios específicos muestran que no existe interacción cuando ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, propofol o tiopental.

Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido al gran número de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición o actividad reducida de un enzima (p. ej. la deficiencia genética de CYP2D6) suele quedar normalmente compensada por otras enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo del aclaramiento total de ondansetrón o en las pautas de dosificación.

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

El uso de ondansetrón con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con medicamentos cardiotóxicos (p.ej antraciclina (como doxorubicina, daunorrubicina) o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiaritmicos (como amiodarona) y agentes betabloqueantes (como atenolol o timolol) podría aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Medicamentos serotoninérgicos (p.ej ISRS e IRSN): Se han notificado casos postcomercialización de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo ISRS e IRSN) (ver sección 4.4).

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

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina:

En aquellos pacientes tratados con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej. fenitoína, carbamazepina y rifampicina) se incrementó el aclaramiento oral y se redujeron las concentraciones en sangre de ondansetrón.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay datos sobre la seguridad de ondansetrón durante el embarazo en humanos. La evaluación de los estudios experimentales en animales no indica efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el desarrollo del embrión, o del feto, sobre el desarrollo de la gestación o sobre el desarrollo peri- y postnatal. Sin embargo, puesto que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, no se recomienda el uso de ondansetrón durante el embarazo.

Lactancia:

Los ensayos han demostrado que ondansetrón pasa a la leche en animales en período de lactancia. Se recomienda, por tanto, que las madres no amamenten a sus niños si están tomando ondansetrón.

Fertilidad:

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En ensayos psicomotores ondansetrón no tuvo efectos sobre la capacidad del individuo ni provocó sedación.

No se esperan efectos perjudiciales en estas actividades como consecuencia de la farmacología de ondansetrón.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y por 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 $<1/1000$) y muy raras ($<1/10.000$).

En general, las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se determinaron a partir de los datos de los estudios clínicos. Se tuvo también en cuenta la incidencia del placebo. Las reacciones raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de notificaciones espontáneas post-comercialización.

Las siguientes frecuencias se estiman a las dosis estándares recomendadas de ondansetrón. Los efectos adversos en niños y adolescentes son comparables a los observados en adultos.

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 tales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia)¹.

Raras: mareo predominante durante la administración IV rápida.

Trastornos oculares

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

Muy raras: ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa².

Trastornos cardiacos

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

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

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de calor o rubor.

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 hepática³.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: reacción local en la zona de inyección i.v.

(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

La experiencia acerca de la sobredosificación de ondansetrón es limitada. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya descritos en pacientes tratados con las dosis recomendadas (*ver sección 4.8*).

Las manifestaciones que se han comunicado incluyen trastornos de la visión, estreñimiento severo, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV de segundo grado transitorio. En todos los casos, los acontecimientos se resolvieron completamente.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. En caso de sobredosis, se recomienda realizar una monitorización con ECG.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para ondansetrón; por consiguiente, en todos los casos de sospecha de sobredosificación, se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte apropiado.

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

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

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina en plasma. No se ha establecido aún el papel de 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 infusión 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

NVIQ

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y la náusea inducida por la quimioterapia anticancerosa se evaluó en un ensayo aleatorizado en doble ciego que incluyó 415 pacientes de edades comprendidas entre 1 y 18 años (S3AB3006). En los días de tratamiento con quimioterapia, los pacientes recibieron ondansetrón 5 mg/m² intravenoso y ondansetrón 4 mg por vía oral al cabo de 8 a 12 horas, o bien ondansetrón 0,45 mg/kg intravenoso y placebo por vía oral al cabo de 8 a 12 horas. 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 se consiguió en un 49% de los pacientes tratados con 5 mg/m² intravenoso y ondansetrón 4 mg oral, y en un 41% de los tratados con 0,45 mg/kg intravenoso y placebo por vía oral. Después de la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante 3 días. En general, no hubo diferencias en la incidencia o en la naturaleza de los efectos adversos ente los dos grupos de tratamiento.

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

- 73% de los pacientes a los que se administró ondansetrón por vía intravenosa a la dosis de 5 mg/m² junto con 2 a 4 mg de dexametasona por vía oral.
- 71% de los pacientes a los que se administró ondansetrón en forma de jarabe a la dosis de 8 mg junto una dosis de 2 a 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. En general, no hubo diferencias en la incidencia o en la naturaleza de los efectos adversos entre los dos grupos de tratamiento.

En un estudio abierto, no comparativo, con un solo brazo (S3A40320), se investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades entre 6 y 48 meses. Todos los niños recibieron dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón intravenoso, administradas 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y luego a las 4 y de 8 horas después de la primera dosis. Se logró un control completo de la emesis en un 56% de los pacientes.

Otro estudio abierto, no comparativo y con un solo brazo (S3A239) investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguida de dos dosis orales de 4 mg de ondansetrón en niños de menos de 12 años de edad, o de 8 mg en niños de edad ≥ 12 años (número total de niños, n= 28). Se logró un control completo de la emesis en un 42% de los pacientes.

NVPO

La eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios se investigó en un estudio aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo, en 670 niños de edades entre 1 y 24 meses (edad post-concepción ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Los sujetos incluidos se programaron para cirugía electiva bajo anestesia general y tuvieron una puntuación ASA \leq III. Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco primeros minutos inmediatos a la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que experimentaron al menos un episodio de emesis durante el período de evaluación de 24 horas (ITT) fue superior en los pacientes que recibieron placebo que en los tratados con ondansetrón (28% frente a 11%, p <0,0001).

Se han realizado cuatro estudios en doble ciego, controlados con placebo, en 1469 pacientes varones y hembras (de 2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, uno tratado con dosis únicas intravenosas de ondansetrón (0,1 mg/kg en los pacientes pediátricos de 40 kg de peso o inferior, 4 mg en los pacientes pediátricos de más de 40 kg de peso; número de pacientes = 735), y otro que recibió placebo (número de pacientes = 734). El fármaco en estudio se administró durante un período de al menos 30 segundos, inmediatamente antes o a continuación de la inducción de anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz que placebo en la prevención de náuseas y vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Prevención y tratamiento de NVPO en pacientes pediátricos – Respuesta al tratamiento durante 24 horas

Estudio	Variable	Ondansetrón %	Placebo	Valor de p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	Ausencia de náuseas	64	51	0,004
S3GT11	Ausencia de emesis	60	47	0,004

CR = sin episodios eméticos, medicación de rescate o retirada

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe de forma pasiva y completa desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas, de unos 30 ng/ml, se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de una dosis de 8 mg. Con respecto a las 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 podría 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, tras administración oral, se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no se modifica por los antiácidos. Los estudios en voluntarios sanos de edad avanzada han mostrado un ligero incremento, relacionado con la edad pero carente de significación clínica, de la biodisponibilidad oral (65%) y de la semivida (5 horas) del ondansetrón.

La disposición de ondansetrón tras su administración por vías oral, intramuscular e intravenosa en adultos es similar, con una semivida terminal de unas 3 horas y un volumen de distribución en estado de equilibrio de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetrón por las vías intramuscular e intravenosa es equivalente.

La 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 25ng/ml al cabo de 10 minutos de la inyección.

Tras la administración de ondansetrón en supositorio, pueden detectarse concentraciones de ondansetrón en plasma transcurridos de 15 a 60 minutos de la dosificación. Las concentraciones se elevan de manera prácticamente lineal, hasta alcanzar concentraciones máximas de 20-30 ng/ml, normalmente al cabo de 6 horas de la dosificación. Luego las concentraciones en plasma decrecen, pero con una velocidad menor que la observada después de la administración oral, debido a que continúa la absorción de ondansetrón. La biodisponibilidad absoluta de ondansetrón a partir del supositorio es de un 60% aproximadamente, y no se ve afectada por el género. Tras la administración del supositorio, la semivida en la fase de eliminación viene determinada por la velocidad de absorción de ondansetrón, y no por el aclaramiento sistémico, y es aproximadamente de 6 horas. Los sujetos de sexo femenino muestran un pequeño incremento, sin significación clínica, de la semivida, en relación a los varones.

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

Poblaciones especiales de pacientes

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).

Niños y adolescentes (entre 1 mes y 17 años de edad)

En pacientes pediátricos de edad entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado según el peso fue aproximadamente un 30% más lento que en pacientes de edades comprendidas entre 5 y 24 meses (n=22), pero resultó similar al hallado en pacientes de 3 a 12 años de edad. Se indicó que la

semivida en la población de pacientes de 1 a 4 meses era en promedio de 6,7 horas, comparada con 2,9 horas en los pacientes en los intervalos de edad entre 5 y 24 meses y entre 3 y 12 años. Las diferencias de los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes entre 1 y 4 meses de edad pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en los neonatos y niños de corta edad, y por un volumen de distribución superior para los fármacos solubles en agua como el ondansetrón.

En pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 3 y 12 años sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, los valores absolutos tanto del aclaramiento como del volumen de distribución de ondansetrón se redujeron en comparación con los valores hallados en pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron linealmente en relación al peso y a los 12 años de edad estos valores se aproximaron a los de los adultos jóvenes. Cuando se normalizaron los valores de aclaramiento y volumen de distribución en función del peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares en las poblaciones de todos los grupos de edad. El uso de la dosificación calculada a partir del peso compensa los cambios relacionados con la edad y resulta eficaz para normalizar la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional en 428 sujetos (pacientes de cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos), de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años, tras la administración intravenosa de ondansetrón. A partir de este análisis se determinó que la exposición sistémica (ABC) de ondansetrón tras administración oral o IV en niños y adolescentes era comparable a la de los adultos, excepto en el caso de niños pequeños, de 1 a 4 meses de edad. El volumen estaba relacionado con la edad y fue inferior en adultos que en niños pequeños y en niños. El aclaramiento estuvo relacionado con el peso pero no con la edad, excepto en el grupo de niños pequeños de 1 a 4 meses de edad. Resulta difícil concluir si hubo o no una reducción adicional del aclaramiento, relacionada con la edad, en niños de 1 a 4 meses de edad, o si simplemente la causa fue la variabilidad intrínseca debida al escaso número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Puesto que los pacientes de edad inferior a 6 meses sólo recibirán dosis únicas en NVPO, no es probable que una reducción del aclaramiento resulte clínicamente relevante.

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.

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 la administración intravenosa, en pacientes mayores de 65 años y también para pacientes mayores de 75 años (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 están reducidos tras la administración IV de ondansetrón, dando lugar a un ligero, aunque clínicamente insignificante, aumento de la semivida de eliminación (5,4 horas). Un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis (estudiados entre las diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón, tras administración intravenosa, era esencialmente la misma.

Insuficiencia hepática

Tras el tratamiento oral, intravenoso o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón se ve notablemente reducido, con aumento de las semividas de eliminación (15 a 32 horas) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100% a causa de la reducción en el metabolismo presistémico. No se ha evaluado la farmacocinética de ondansetrón después de la administración de supositorios en pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos relevantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

Ondansetrón inyectable no deberá administrarse conjuntamente con otro medicamento en la misma jeringa o perfusión. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Antes de abrir el envase: 2 años

Después de la dilución: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas conservado a 25°C y durante 36 horas conservado en nevera (2-8°C). Las diluciones de Ondansetrón Kern Pharma en fluidos para perfusión intravenosa compatibles son estables en las condiciones normales de iluminación de las salas o bajo luz diurna durante al menos 24 horas, por lo que no es necesario protegerlas de la luz mientras se lleva a cabo la perfusión.

Desde un punto de vista microbiológico, y a no ser que el método de apertura o dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. Conservar el producto en su embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, véase sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de 2 ml o 4ml de polipropileno por soplado-llenado-sellado, con cabezal removible twist-off, o bien ampollas de vidrio transparente e incoloro (Ph. Eur., tipo I).
Las ampollas de plástico se envuelven en blísteres de lámina de aluminio y se embalan en cajas de cartón. Las ampollas de vidrio se colocan en bandejas de plástico, en el embalaje de cartón.

Envases de 5 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ondansetrón no debe esterilizarse en autoclave.

Compatibilidad con fluidos intravenosos

Ondansetrón Kern Pharma sólo debe mezclarse con las soluciones para perfusión recomendadas:

Diluyente	Concentración de ondansetrón
-----------	------------------------------

	resultante
Cloruro de sodio para perfusión intravenosa 0,9% p/v	0,16mg/ml
Glucosa para perfusión intravenosa 5% p/v	0,16mg/ml
Manitol para perfusión intravenosa 10% p/v	0,16mg/ml
Ringer para perfusión intravenosa	0,16mg/ml
Cloruro de potasio 0,3% p/v y Cloruro de sodio 0,9% p/v para perfusión intravenosa	0,16mg/ml
Cloruro de potasio 0,3% p/v y Glucosa 5% p/v para perfusión intravenosa	0,16mg/ml

En cumplimiento de las buenas prácticas farmacéuticas, las diluciones de Ondansetrón en fluidos intravenosos deben prepararse en el momento de la perfusión. No obstante, se ha demostrado que las diluciones de ondansetrón en botellas de polietileno con los siguientes fluidos para perfusión intravenosa permanecen estables durante 24 horas a temperatura ambiente ($25\pm 2^{\circ}\text{C}$) o durante 36 horas en nevera ($2-8^{\circ}\text{C}$).

Compatibilidad con otros fármacos

Ondansetrón puede administrarse por perfusión intravenosa a 1 mg/hora, p. ej. desde una bolsa de perfusión o una bomba de jeringa. Los fármacos siguientes pueden administrarse mediante el conector en Y del equipo de perfusión intravenosa, para proporcionar concentraciones de ondansetrón de 16 a 160 microgramos/ml (p. ej. 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml respectivamente):

Cisplatino:

A concentraciones de hasta 0,48 mg/ml (p. ej. 240 mg en 500 ml) administrados durante una a ocho horas.

5-Fluorouracilo:

A concentraciones de hasta 0,8 mg/ml (p. ej. 2,4 g en 3 litros o 400 mg en 500 ml) administrados a una velocidad de por lo menos 20 ml por hora (500 ml por 24 horas). Concentraciones superiores de 5-fluorouracilo pueden causar 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 que demuestren ser compatibles.

Carboplatino:

A concentraciones en el intervalo de 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (p. ej. de 90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml), administrados durante un periodo de diez minutos a una hora.

Etopósido:

A concentraciones en el intervalo de 0,14 mg/ml a 0,25 mg/ml (p. ej. de 72 mg en 500 ml a 250 mg en 1 litro), administrados durante un período de treinta minutos a una hora.

Ceftazidima:

Dosis en el intervalo de 250 mg a 2000 mg, reconstituidas con agua para preparaciones inyectables siguiendo las instrucciones del fabricante (p. ej. 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima) y administradas como inyección intravenosa en bolo de unos cinco minutos de duración.

Ciclofosfamida:

Dosis en el intervalo de 100 mg a 1 g, reconstituidas con agua para preparaciones inyectables, 5 ml por cada 100 mg de ciclofosfamida, siguiendo las instrucciones del fabricante, y administrando como inyección intravenosa en bolo de unos cinco minutos de duración.

Doxorrubicina:

Dosis en el intervalo de 10-100 mg reconstituidas con agua para preparaciones inyectables, 5 ml por cada 10 mg de doxorrubicina, siguiendo las instrucciones del fabricante y administrando como inyección intravenosa en bolo de unos cinco minutos de duración.

Dexametasona:

Pueden administrarse 20 mg de dexametasona fosfato de sodio en forma de inyección intravenosa lenta de 2-5 minutos de duración, a través del conector en Y del equipo de perfusión que proporciona 8 o 16 mg de ondansetrón diluidos en 50-100ml de un fluido de perfusión compatible, en unos 15 minutos. Se ha demostrado la compatibilidad entre dexametasona fosfato de sodio y ondansetrón, lo cual apoya la administración de estos fármacos utilizando el mismo equipo de administración, con lo que se logran concentraciones en el fluido administrado de 32 microgramos - 2 mg/ml de dexametasona fosfato de sodio y de 8 microgramos - 1 mg/ml de ondansetrón.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Pol. Ind. Colón II, C/Venus, 72
08228 Terrassa (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

70.969

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2017