

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Farmalider 4 mg solución inyectable EFG
Ondansetrón Farmalider 8 mg solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene ondansetrón hidrocloreto dihidrato equivalente a 2 mg de ondansetrón.

Ondansetrón Farmalider 4 mg solución inyectable EFG:
Cada ampolla con 2 ml contiene 4 mg de ondansetrón.

Ondansetrón Farmalider 8 mg solución inyectable EFG:
Cada ampolla con 4 ml contiene 8 mg de ondansetrón.

1 ml de solución inyectable contiene 9,25 mg de sodio como citrato de sodio y cloruro de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución estéril, transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas y para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO). Población pediátrica Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños a partir de 6 meses, y para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños a partir de 1 mes

4.2. Posología y forma de administración

Ondansetrón Farmalider solución inyectable se administra exclusivamente mediante inyección intravenosa o, tras dilución, mediante perfusión intravenosa.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

Adultos

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con las dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La vía de administración y dosis de ondansetrón deben ser flexibles en el rango de 8 a 32 mg/día y deberán seleccionarse como sigue:

Quimioterapia y radioterapia emetógenas: Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, ondansetrón puede administrarse por vía oral o vía intravenosa, sin embargo este producto es sólo para vía intravenosa.

En las primeras 24 horas de quimioterapia o radioterapia, ondansetrón puede administrarse por vía oral o intravenosa. La dosis intravenosa recomendada es una dosis única de 8 mg en forma de inyección intravenosa lenta inmediatamente antes de la quimioterapia o radioterapia.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, se recomienda el

tratamiento con ondansetrón por vía oral.

Quimioterapia altamente emetógena: Se recomienda administrar a los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas) una de las siguientes pautas posológicas en las primeras 24 horas de quimioterapia:

- Una dosis única de 8 a 16 mg por vía intravenosa, las dosis mayores de 8 mg deberán diluirse en 50 – 100 ml de solución salina u otros fluidos de infusión compatibles (ver sección 6.6 Instrucciones de uso/manipulación) y administrar mediante infusión en no menos de 15 minutos, inmediatamente antes de la quimioterapia. 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.).
- Una dosis de 8 mg mediante inyección intravenosa lenta inmediatamente antes de la quimioterapia, seguida de otras dos dosis intravenosas adicionales de 8 mg espaciadas de 2 a 4 horas, o mediante una infusión constante de 1 mg/hora durante 24 horas.

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, se recomienda el tratamiento con ondansetrón por vía oral.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia

Población pediátrica -

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

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en base a la superficie corporal o al peso (ver a continuación). 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 Farmalider solución inyectable debe diluirse en 5% de dextrosa ó 0,9% de cloruro de sodio u otro fluido de perfusión compatible (ver sección 6.6) y administrarse en perfusión intravenosa durante no menos de 15 minutos.

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

Cálculo de dosis por superficie corporal

Ondansetrón Farmalider debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m^2 . La dosis intravenosa 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 diaria total 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 vía intravenosa más 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas

=0,6 m ²	5 mg/m ² vía intravenosa más 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral, cada 12 horas
---------------------	---	------------------------------

- La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.
- La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.
- La dosis de 2 mg no puede obtenerse de las presentaciones orales de 4 mg ya que estos no han sido fabricadas para romperse en dos partes iguales.

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 Farmalider debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis intravenosa única de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa 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.

La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg. (ver Tabla 2)

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 cada 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
≤10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg vía oral, cada 12 horas

- La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.
- La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.
- La dosis de 2 mg no puede obtenerse de las presentaciones orales de 4 mg ya que estas no han sido fabricadas para romperse en dos partes iguales.

Personas de edad avanzada

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

Náuseas y vómitos postoperatorios

Adultos

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios: Puede administrarse una dosis única de 4 mg mediante inyección intravenosa lenta al inducir la anestesia o bien un tratamiento con ondansetrón por vía oral una hora antes de 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

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en cirugía general: En pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, puede administrarse una dosis única de Ondansetrón Farmalider mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) ya sea antes, durante o después de la

inducción de la anestesia, una dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg.

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 Farmalider 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 ancianos; no obstante, ondansetrón ha sido bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben tratamiento quimioterápico.

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

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro antagonista de los receptores de 5-HT₃ (por ejemplo, granisetron, dolasetron) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han tenido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT₃.

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

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.

Raras veces y, predominantemente con ondansetrón intravenoso, se han notificado cambios transitorios en el electrocardiograma incluyendo prolongación del intervalo QT. Debe evaluarse el beneficio-riesgo de prescribir ondansetrón a pacientes que presenten alteración previa del intervalo QT (ver sección 4.8).

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

Población pediátrica

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

Nauseas o vómitos inducidos por quimioterapia: cuando la dosis se calcula en base a mg/kg y se administran 4 dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será mayor que si se administra una única dosis de 5 mg/m² 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).

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 1,25 mmol (28,8 mg) de sodio por dosis de 16 mg, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay evidencia alguna de que ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que comúnmente se coadministra. Estudios específicos señalan que no existe interacción farmacocinética cuando ondansetrón es administrado con alcohol, temazepam, furosemida, alfentanilo, tramadol morfina, lidocaína, 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 actividad reducida de un enzima (por ejemplo, la deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento total de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

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

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

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) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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, 1,4 [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 niños si están tomando ondansetrón.

Fertilidad

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia clasificadas por órgano y sistemas. Las categorías de frecuencia utilizadas son: muy frecuentes (= 1/10), frecuentes (= 1/100 a <1/10), poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100), raras (=1/10.000 a <1/1000), y muy raras (<1/10.000) incluyendo notificaciones aisladas.

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 notificaciones espontáneas post-comercialización.

Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis recomendadas estándar de ondansetrón, de acuerdo con la indicación y formulación.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia. Puede haber sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT₃.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea

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

Raras: vértigo durante una administración intravenosa rápida de ondansetrón

Trastornos oculares

Raras: alteraciones visuales transitorias (por ejemplo, visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.

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

La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido agentes quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical.

Trastornos cardíacos

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

Muy raramente se han recibido notificaciones de cambios transitorios en el ECG, incluyendo prolongación del intervalo QT.

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

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Reacciones locales en el lugar donde se practicó la inyección intravenosa.

Población pediátrica

El perfil de acontecimientos adversos en niños y adolescentes fue comparable al observado en adultos.

4.9. Sobredosis

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosificación con ondansetrón; sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. Las manifestaciones de sobredosificación que se han notificado incluyen alteraciones visuales, estreñimiento severo, hipotensión (y desfallecimiento) y un episodio vasovagal con bloqueo auriculoventricular de segundo grado transitorio. En todos los casos, los acontecimientos se resolvieron completamente.

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

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

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

Ondansetrón es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5-HT₃.

No se conoce el modo exacto de acción en el control de las náuseas y vómitos. Los agentes quimioterápicos y la radioterapia pueden causar liberación de 5HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5HT₃ de las vías aferentes vagales.

Ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales puede causar también una liberación de 5HT en el área postrema, situada sobre el suelo del cuarto ventrículo, pudiendo esto también promover emesis a través de un mecanismo central. Así, el efecto de ondansetrón en el control de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia y quimioterapia citotóxicas se debe probablemente al antagonismo de los receptores 5HT₃ sobre las neuronas situadas tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Periférico. No se conocen los mecanismos de acción de ondansetrón en náuseas y vómitos postoperatorios, pero es posible que haya vías comunes con los vómitos y náuseas inducidos por agentes citotóxicos.

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

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/m² de ondansetrón por vía intravenosa más ondansetrón 4 mg oral tras 8-12 horas u 0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa más placebo 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/m² 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-cego, 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/m², 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.

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 \cong 44 semanas, peso \cong 3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado \cong III 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-cego, 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 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

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

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

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

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/m² de ondansetrón por vía intravenosa más ondansetrón 4 mg oral tras 8-12 horas u 0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa más placebo 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/m² 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-cego, 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/m², 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.

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 \cong 44 semanas, peso \cong 3 kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado \cong III 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-cego, 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 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

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

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.

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 plásmáticas 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 se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no así por los antiácidos. 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.

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.

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 (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 NVPO, no se espera que un aclaramiento disminuido sea clínicamente relevante.

Pacientes de edad avanzada

Estudios llevados a cabo con voluntarios ancianos sanos han mostrado ligeros incrementos asociados a la edad, aunque de escasa significación clínica, tanto de la biodisponibilidad oral como de la semivida de eliminación de ondansetrón.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 – 60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución están reducidos, 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 (estudiados entre diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

Un estudio en canales iónicos cardíacos humanos clonados ha mostrado que ondansetrón tiene el potencial de afectar la repolarización cardíaca por medio del bloqueo de los canales de potasio HERG.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (E330)
Citrato de sodio (E331)
Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectable

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no deberá administrarse conjuntamente con otro medicamento en la misma jeringa o botella de infusión.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio transparente de tipo I.
Se presenta en envases conteniendo 5 ó 50 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

Este medicamento debe administrarse sólo con aquellas soluciones para perfusión que se recomiendan: cloruro sódico al 0,9% p/v, glucosa al 5% p/v, manitol al 10% p/v, solución de Ringer, cloruro potásico al 0,3% p/v en cloruro sódico al 0,9% p/v y cloruro potásico al 0,3% p/v en glucosa al 5% p/v. Una vez preparada la solución, administrar lo antes posible. Sin embargo, ondansetrón en solución inyectable ha demostrado ser estable durante 7 días a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) bajo luz fluorescente o en nevera con los fluidos intravenosos mencionados. No esterilizar en autoclave las ampollas de Ondansetrón Farmalider.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmalider, S.A.
C/ Aragoneses, 15
28108 Alcobendas
Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ondansetrón Farmalider 4 mg solución inyectable EFG: 77.544
Ondansetrón Farmalider 8 mg solución inyectable EFG: 77.545

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

Mayo de 2013.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2019i