

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene ondansetrón hidrocloreuro dihidrato, equivalente a 2 mg de ondansetrón.
Cada ampolla con 2 ml de solución contiene ondansetrón hidrocloreuro dihidrato, equivalente a 4 mg de ondansetrón.

Cada ampolla con 4 ml de solución contiene ondansetrón hidrocloreuro dihidrato, equivalente a 8 mg de ondansetrón.

Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 3,52 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión (inyección/perfusión).

Solución transparente e incolora, sin partículas visibles.

Osmolalidad 270-310 mOsmol/kg.

pH de la solución 3,0-4,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos

El ondansetrón está indicado para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia y para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

Población pediátrica

En niños a partir de 6 meses y en adolescentes, el ondansetrón está indicado para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

En niños a partir de 1 mes y en adolescentes, el ondansetrón está indicado para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El potencial emetógeno de los tratamientos citostáticos y de la radioterapia varía en función de la dosis y pautas posológicas. La selección de la pauta posológica deberá establecerse según la gravedad de la exposición al emetógeno.

El ondansetrón también está disponible para administración oral y permite adaptar la posología de forma individual. Para la administración oral ver la Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto pertinente.

Adultos

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia

La dosis recomendada es de 8 mg de ondansetrón mediante inyección intravenosa (IV) o intramuscular (IM), inmediatamente antes de la quimioterapia o la radioterapia.

En la quimioterapia muy emetógena, se puede administrar una dosis máxima inicial de 16 mg mediante perfusión intravenosa en no menos de 15 minutos.

No se debe administrar una dosis mayor de 16 mg debido al incremento del riesgo de prolongación del intervalo QT, dependiente de la dosis (ver sección 4.4).

Puede potenciarse la eficacia del ondansetrón en la quimioterapia muy emetógena, añadiendo una dosis intravenosa única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona antes de la quimioterapia.

Las dosis intravenosas mayores de 8 mg y hasta un máximo de 16 mg deben diluirse en 50-100 ml de solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico o 50 mg/ml (5%) de solución de glucosa para perfusión u otras soluciones de perfusión compatibles (ver sección 6.6) y administrados mediante perfusión en no menos de 15 minutos.

Las dosis de ondansetrón de 8 mg o menores, no necesitan diluirse y pueden administrarse como inyección intramuscular lenta o mediante perfusión intravenosa en un periodo de por lo menos 30 segundos.

La dosis inicial de ondansetrón puede ir seguida de dos dosis adicionales de 8 mg por vía intravenosa o intramuscular, con un intervalo de 2 a 4 horas o de una perfusión de 1 mg/hora durante un máximo de 24 horas.

Para protegerse contra emesis tardías o prolongadas después de las primeras 24 horas, se recomienda un tratamiento oral con ondansetrón.

La dosis diaria máxima total para adultos es 32 mg.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Para prevenir las náuseas y los vómitos postoperatorios, la dosis recomendada es de 4 mg de ondansetrón como dosis única, administrada como inyección intramuscular o intravenosa lenta en la inducción de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios existentes, se recomienda una dosis única de 4 mg, administrada como inyección intramuscular o intravenosa lenta.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en niños desde los de 6 meses a los 17 años

La dosis puede calcularse en base a la superficie corporal o al peso. En estudios clínicos pediátricos, el ondansetrón se administró por perfusión intravenosa diluido en 25-50 ml de cloruro sódico u otro líquido de perfusión compatible (ver sección 6.6). La duración de la perfusión no puede ser inferior a los 15 minutos.

Posología basada en la superficie corporal

El ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg. La administración oral puede comenzar 12 horas más tarde y prolongarse hasta 5 días (ver Tabla 1). No se debe exceder la dosis de adultos.

Tabla 1 Posología según la superficie corporal para niños y adolescentes desde los de 6 meses a los 17 años

Superficie corporal	Día 1	Días 2-6
---------------------	-------	----------

< 0,6 m ²	5 mg/m ² IV y 2 mg vía oral* tras 12 horas	2 mg vía oral* cada 12 horas
≥ 0,6 m ² a ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² IV y 4 mg vía oral* tras 12 horas	4 mg vía oral* cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 mg/m ² IV o 8 mg IV y 8 mg vía oral* tras 12 horas	8 mg vía oral* cada 12 horas

*Debe usarse la forma farmacéutica oral adecuada disponible (p. ej., jarabe, solución oral, comprimidos)

Posología basada en el peso corporal

El ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg. El día 1 pueden administrarse dos dosis intravenosas más en intervalos de 4 horas. La administración oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede prolongarse hasta 5 días (ver Tabla 2). No se debe exceder la dosis de adultos.

Tabla 2 Posología según el peso corporal para niños y adolescentes desde los de 6 meses a los 17 años

Peso corporal	Día 1	Días 2-6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	2 mg vía oral* cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg IV cada 4 horas	4 mg vía oral* cada 12 horas

*Debe usarse la forma farmacéutica oral adecuada disponible (p. ej., jarabe, solución oral, comprimidos)

Náuseas y vómitos postoperatorios en niños y adolescentes desde 1 mes hasta los 17 años

Para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica bajo anestesia general, puede administrarse una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg (hasta una dosis máxima de 4 mg) antes, durante o después de la inducción de la anestesia o después de la intervención. Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios ya existentes en pacientes pediátricos, se recomienda la dosis de 0,1 mg/kg (hasta una dosis máxima de 4 mg) de ondansetrón, administrada mediante inyección intravenosa lenta.

Pacientes de edad avanzada ≥ 65 años

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia

En pacientes de 65 años o más, todas las dosis intravenosas deben diluirse y administrarse mediante perfusión durante 15 minutos. Si es necesario repetir las dosis, éstas deben administrarse con un intervalo mínimo de 4 horas.

En pacientes de 65 a 74 años, la dosis inicial de 8 mg o 16 mg puede administrarse mediante perfusión durante 15 minutos. A esta dosis le pueden seguir otras dos dosis de 8 mg, administradas en perfusión durante 15 minutos y con un intervalo no inferior a 4 horas.

En pacientes de 75 años o mayores, la dosis inicial de ondansetrón, administrada en perfusión durante 15 minutos, no debe superar los 8 mg. Esta dosis inicial puede ir seguida de otras dos dosis intravenosas de 8 mg, administradas en perfusión durante 15 minutos y separadas por un intervalo no inferior a 4 horas (ver sección 5.2).

Náuseas y vómitos postoperatorios

Hay poca experiencia en el uso del ondansetrón en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en ancianos. No obstante, el ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento del ondansetrón se encuentra muy reducido y la semivida sérica, muy prolongada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. En tales pacientes no debe excederse de la dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis, la frecuencia de la dosis ni la vía de administración.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

La semivida de eliminación del ondansetrón no se ve alterada en pacientes calificados como metabolizadores lentos de la esparteína y la debrisoquina. Por lo tanto, los niveles de exposición al fármaco tras una administración repetida a estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere ajustar la dosis diaria ni la frecuencia de administración.

Compatibilidad con otros medicamentos

El ondansetrón puede administrarse mediante perfusión intravenosa (1 mg/hora). Aunque el ondansetrón no debe mezclarse al mismo tiempo con otros medicamentos para perfusión, los siguientes medicamentos pueden administrarse vía perfusión intravenosa a través de un dispositivo en Y para concentraciones de ondansetrón de 16 a 160 microgramos/ml (p.ej., 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml, respectivamente).

- **Cisplatino:** pueden administrarse concentraciones de hasta un máximo de 0,48 mg/ml (p.ej., 240 mg en 500 ml) durante 1 a 8 horas.
- **5-fluorouracilo:** concentraciones hasta un máximo de 0,8 mg/ml (p.ej., 2,4 g en 3 l o 400 mg en 500 ml) administradas a un ritmo de al menos 20 ml/hora (500 ml/24 horas). Concentraciones más altas del 5-fluorouracilo pueden causar la precipitación del ondansetrón. La infusión del 5-fluorouracilo puede contener hasta el 0,045% de cloruro de magnesio, además de otros excipientes que han demostrado ser compatibles.
- **Carboplatino:** concentraciones en el intervalo de 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (p.ej., 90 mg en 500 ml a 990 mg en 100 ml), administrado durante un intervalo de 10 minutos a una hora.
- **Etopósido:** concentraciones en el intervalo de 0,144 mg/ml a 0,25 mg/ml (p.ej., 72 mg en 500 ml a 250 mg en 1.000 ml), administradas durante un intervalo de 30 minutos a una hora.
- **Ceftazidima:** dosis en el rango de 250 mg a 2.000 mg reconstituidas con agua para preparaciones inyectables, según las recomendaciones del fabricante (p.ej., 2,5 ml para 250 mg y 10 ml para 2 g de ceftazidima) y administrados como inyección intravenosa en embolada durante aproximadamente 5 minutos.
- **Ciclofosfamida:** dosis en el rango de 100 mg a 1 g, reconstituidas con agua para preparaciones inyectables (5 ml por 100 mg de ciclofosfamida), según las recomendaciones del fabricante y administradas como inyección intravenosa en embolada durante aproximadamente 5 minutos.
- **Doxorrubicina:** dosis en el rango de 10-100 mg reconstituidos con agua para preparaciones inyectables (5 ml por 10 mg de doxorrubicina), según las recomendaciones del fabricante y administrados como inyección intravenosa en embolada durante aproximadamente 5 minutos.
- **Fosfato sódico de dexametasona:** el fosfato sódico de dexametasona 20 mg puede administrarse como inyección intravenosa lenta durante 2-5 minutos mediante perfusión intravenosa a través de un dispositivo en Y que suministre 8 mg o 16 mg de ondansetrón diluido en 50-100 ml de un líquido para perfusión compatible durante aproximadamente 15 minutos. Se ha demostrado la compatibilidad entre el fosfato sódico de dexametasona y el ondansetrón, respaldando la administración de estos fármacos a través del mismo dispositivo de suministro, lo que resulta en concentraciones que oscilan entre los 32 microgramos/ml y los 2,5 mg/ml para el fosfato sódico de dexametasona y entre 8 microgramos/ml y 1 mg/ml para el ondansetrón.

Forma de administración

Vía intravenosa o intramuscular.

Ondansetrón Kalceks se puede administrar como inyección intravenosa lenta, como perfusión intravenosa lenta o como inyección intramuscular.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración y las soluciones compatibles, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se han notificado casos de hipotensión grave y pérdida del conocimiento al administrarse junto con el hidrocloruro de apomorfina.

El uso concomitante con apomorfina está contraindicado (ver sección 4.5).

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 5HT₃.

Los episodios de dificultad respiratoria requieren un tratamiento sintomático y se les deberá prestar una atención especial ya que pueden ser signo de reacciones de hipersensibilidad.

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis (ver sección 5.1). Además, en el periodo posterior a la puesta en el mercado se han notificado casos de *torsade de pointes* en pacientes tratados con el ondansetrón. Evitar el ondansetrón en pacientes con síndrome QT prolongado congénito. El ondansetrón debe administrarse con precaución a los pacientes que tienen o pueden padecer la prolongación del QT, incluidos aquellos con alteraciones de electrolitos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes que están tomando otros medicamentos que conducen a la prolongación de QT o a 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.

Debe corregirse la hipopotasiemia y la hipomagnesemia antes de la administración del ondansetrón. Por lo tanto, debe tenerse precaución al administrar el ondansetrón en pacientes con arritmias o alteración de la conducción cardíaca, así como en pacientes tratados con fármacos antiarrítmicos o β -bloqueantes y en pacientes con desequilibrio electrolítico importante.

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante del ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Si el tratamiento conjunto del ondansetrón con otros fármacos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una vigilancia adecuada del paciente.

El ondansetrón prolonga el tiempo de tránsito en el intestino grueso, por lo que se debe tener precaución en los pacientes con alteración de la motilidad intestinal (o con obstrucción intestinal). En estos pacientes se deberá vigilar cuidadosamente su actividad intestinal.

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

Población pediátrica

En pacientes pediátricos que reciben el ondansetrón y quimioterapia hepatotóxica se vigilará muy de cerca el posible deterioro hepático.

Excipientes

Este medicamento contiene 3,52 mg de sodio por ml de solución, equivalente a 0,18% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay datos que indiquen que el ondansetrón induce o inhibe el metabolismo de otros fármacos que se administran habitualmente de forma simultánea. En estudios específicos se ha demostrado que no hay interacciones cuando se administra el ondansetrón con alcohol, temazepan, furosemida, alfentanilo, tramadol, morfina, lidocaína, tiopental o propofol.

El ondansetrón es metabolizado por varias enzimas hepáticas del citocromo P450 (CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2). Debido a la gran cantidad de enzimas hepáticas implicadas en la degradación del ondansetrón, el riesgo de interacciones metabólicas competitivas es bajo o la reducción de la actividad de los sistemas enzimáticos (p. ej. la deficiencia genética de CYP2D6) se compensa mediante las otras enzimas implicadas y, en consecuencia, incluso en estos casos, la eliminación global del ondansetrón permanece inalterada.

Se debe tener precaución cuando el ondansetrón se administra simultáneamente con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen desequilibrio electrolítico. El uso de ondansetrón con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede prolongar aún más el intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con fármacos cardiotóxicos (por ejemplo, antraciclinas (como doxorrubicina, daunorubicina) o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina), antifúngicos (como ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y betabloqueantes (como atenol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver sección 4.4).

Apomorfina

Se han notificado casos de hipotensión grave y pérdida del conocimiento al administrarse el ondansetrón junto con el hidrocloreuro de apomorfina. El uso concomitante con apomorfina está contraindicado (ver sección 4.3).

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina

En los pacientes tratados con inductores muy potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina o rifampicina), el aclaramiento oral del ondansetrón aumentó y sus concentraciones plasmáticas disminuyeron.

Fármacos serotoninérgicos (p.ej., ISRS y IRNS)

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluidas las alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante del ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS)) (ver sección 4.4).

Tramadol

Los datos de dos pequeños estudios sobre interacciones indicaron que el ondansetrón puede reducir el efecto analgésico de tramadol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

A partir de la experiencia humana obtenida de estudios epidemiológicos, se sospecha que el ondansetrón causa malformaciones bucofaciales si se administra durante el primer trimestre de embarazo.

En un estudio de cohortes con 1,8 millones de mujeres embarazadas, el uso del ondansetrón durante el primer trimestre se asoció a un mayor riesgo de hendiduras bucales como el labio leporino, deformación de la mandíbula o fisura palatina (3 casos adicionales por 10.000 mujeres tratadas; riesgo relativo ajustado, 1,24 [IC del 95%, 1,03-1,48]).

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas muestran resultados contradictorios. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción.

El ondansetrón no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el ondansetrón se excreta en la leche materna. No se dispone de datos sobre la influencia del ondansetrón en lactantes o en la producción de leche materna. Sin embargo, se ha demostrado que el ondansetrón pasa a la leche materna de animales en periodo de lactancia (ratas). Se recomienda, por tanto, la interrupción de la lactancia antes del tratamiento con el ondansetrón.

Fertilidad

El ondansetrón no tiene efecto alguno sobre la fertilidad.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ondansetrón Kalceks sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

En pruebas psicomotoras se ha observado que el ondansetrón no afecta a la destreza ni produce sedación. No se prevén efectos negativos sobre estas actividades teniendo en cuenta la farmacología del ondansetrón.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se han enumerado a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (según la base de datos del MedDRA) y frecuencias (todas las reacciones notificadas). Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes se suelen determinar a partir de los datos de ensayos clínicos; se tuvo en cuenta la incidencia de reacciones adversas con el placebo. Las reacciones raras y muy raras generalmente se determinan a partir de los datos espontáneos comunicados.

Las siguientes frecuencias se determinan a las dosis estándar recomendadas del ondansetrón.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato, a veces graves, incluida la anafilaxia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: convulsiones, trastornos del movimiento (incluidas las reacciones extrapiramidales, tales como reacciones distónicas, crisis oculogiras y discinesia) observados sin pruebas definitivas de secuelas clínicas persistentes.

Raras: mareos, predominantemente con la administración IV demasiado rápida.

Trastornos oculares

Raros: alteraciones transitorias de la visión (p. ej., visión borrosa), predominantemente con la administración IV demasiado rápida.

Muy raros: ceguera transitoria, predominantemente durante la administración intravenosa.

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

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: dolor torácico con o sin descenso del segmento ST en el ECG, bradicardia y arritmias.

Raros: prolongación del intervalo QT (incluida *torsade de pointes*).
Frecuencia no conocida: isquemia miocárdica (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares

Frecuentes: sensación de calor o sofocos.
Poco frecuentes: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento.
Frecuencia no conocida: sequedad de boca.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: incremento asintomático de las pruebas funcionales hepáticas. Estas reacciones se observaron con mayor frecuencia en pacientes que habían recibido quimioterapia con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: sofocos.
Muy raros: erupción cutánea tóxica, incluida necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: irritación local tras la administración intravenosa.

Población pediátrica

El perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas y signos

La experiencia en sobredosis por ondansetrón es limitada. Sin embargo, en el caso de sobredosis accidental se pueden esperar los siguientes síntomas de intoxicación: alteraciones visuales, estreñimiento severo, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueo AV transitorio de segundo grado. En todos los casos, las reacciones experimentadas se resolvieron completamente.

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dependiente de la dosis. Se recomienda una monitorización del ECG en casos de sobredosis.

Población pediátrica

Se han notificado en niños casos de síndrome serotoninérgico tras una sobredosis oral accidental de ondansetrón (ingestión en exceso estimada de 4 mg/kg) en lactantes y niños de 12 meses a 2 años.

Tratamiento

No hay un antídoto específico para el ondansetrón, por tanto, en los casos de sospecha de sobredosis se proporcionará el tratamiento sintomático y de soporte que resulte adecuado.

El control adicional debe seguir las recomendaciones clínicas indicadas o las recomendaciones del Instituto Nacional de Toxicología, si estuvieran disponibles.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antieméticos y antinauseosos, antagonistas de la serotonina (5HT₃), código ATC: A04AA01

Mecanismo de acción

El ondansetrón es un antagonista potente y muy selectivo del receptor 5HT₃. Se desconoce su mecanismo de acción preciso en el control de las náuseas y vómitos.

Los fármacos quimioterápicos con un efecto citotóxico y la radioterapia pueden producir la liberación de 5HT (serotonina) en el intestino delgado, lo que inicia el reflejo del vómito mediante la activación de las vías aferentes vagales a través de los receptores 5HT₃. El ondansetrón bloquea el inicio de este reflejo. La activación de las vías aferentes vagales también puede liberar la 5HT (serotonina) en el área postrema, lo que también favorece la emesis a través de los mecanismos centrales. Por tanto, el efecto del ondansetrón en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica y la radioterapia podría deberse al antagonismo de los receptores 5HT₃ en las neuronas localizadas en el sistema nervioso periférico y central.

Se desconocen los mecanismos de acción en las náuseas y vómitos postoperatorios, pero se asume que siguen las mismas vías que las del mecanismo en las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

Efectos farmacodinámicos

El ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de la prolactina.

Prolongación del intervalo QT

Se evaluó el efecto del ondansetrón en el intervalo QT a través de un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, con control positivo (moxifloxacino) y con control por placebo en 58 adultos sanos, hombres y mujeres.

Se utilizaron dosis de ondansetrón de 8 mg y 32 mg administradas por perfusión intravenosa durante 15 minutos. En la mayor dosis probada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF del placebo después de la corrección inicial fue de 19,6 (21,5) ms. A la menor dosis probada de 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC del 90%) en el QTcF del placebo después de la corrección inicial fue de 5,8 (7,8) ms. En este estudio no hubo mediciones del QTcF superiores a 480 ms y ninguna prolongación de QTcF fue mayor de 60 ms. No se observaron cambios significativos en los intervalos electrocardiográficos PR o QRS medidos.

Eficacia clínica

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia

En un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego en 415 pacientes de 1 a 18 años se investigó la eficacia del ondansetrón en el control de los vómitos y las náuseas inducidos por la quimioterapia (S3AB3006). Los días de quimioterapia, los pacientes recibieron o bien, una inyección intravenosa de 5 mg/m² de ondansetrón y 4 mg de ondansetrón oral a las 8-12 horas o bien, una inyección intravenosa de 0,45 mg/kg de peso corporal de ondansetrón y placebo oral a las 8-12 horas. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón solución, dos veces al día durante 3 días. El control completo de los vómitos en el peor día de quimioterapia se alcanzó en el 49% (5 mg/m² de ondansetrón intravenoso más 4 mg oral) frente al 41% (0,45 mg/kg de ondansetrón intravenoso más placebo oral).

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 438 pacientes niños de 1 a 17 años (S3AB4003), se consiguió un control completo de los vómitos en el peor día de la quimioterapia en el 73% de los pacientes cuando se administró ondansetrón por vía intravenosa a dosis de 5 mg/m² junto con 2-4 mg

de dexametasona por vía oral, en el 71% de los pacientes cuando se administró ondansetrón en solución a dosis de 8 mg junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral en los días de la quimioterapia. Después de la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón solución, dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencia en la incidencia global o en la naturaleza de los acontecimientos adversos entre los dos grupos.

La eficacia del ondansetrón en 75 niños de 6 a 48 meses de edad se investigó en un estudio abierto y no comparativo, de un solo grupo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg/kg de ondansetrón cada una, administradas 30 minutos antes de comenzar la quimioterapia y entre las 4 y 8 horas después de recibir la primera dosis. El control completo de la emesis se consiguió en el 56% de los pacientes.

En otro estudio, abierto, no comparativo, de un solo grupo (S3A239) en 28 niños se investigó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de peso corporal de ondansetrón, seguida de dos dosis orales de ondansetrón de 4 mg en niños menores de 12 años y de 8 mg en niños de 12 años y mayores. El control completo de la emesis se consiguió en el 42% de los pacientes.

Náuseas y vómitos postoperatorios

La eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios se investigó en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 670 niños de 1 a 24 meses (edad postconcepcional ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg)(S3A40323). Se planificó una cirugía programada con anestesia general para los pacientes incluidos y que tenían una ASA \leq III. Se administró una dosis única de ondansetrón de 0,1 mg/kg de peso corporal en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que tuvo al menos un episodio emético durante el periodo de evaluación de 24 horas fue mayor en los pacientes que recibieron placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% frente al 11%, $p < 0,0001$).

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

Estudio	Criterio de valoración	Ondansetrón %	Placebo %	Valor de p
S3A380	RC	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	RC	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	RC	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Sin náuseas	64	51	0,004
S3GT11	Sin vómitos	60	47	0,004

RC = sin episodios eméticos, medicación de rescate o retirada del estudio

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas del ondansetrón permanecen invariables con la administración de dosis repetidas.

Absorción

Las concentraciones máximas en el plasma de 30 ng/ml se alcanzan aproximadamente 1,5 horas después de una dosis oral de 8 mg. Después de la administración de una única dosis intramuscular o intravenosa de 4 mg de ondansetrón, se alcanzaron concentraciones plasmáticas equivalentes en los 10 minutos siguientes a la inyección.

Distribución

El volumen de distribución en estado estacionario es aproximadamente de 140 litros. La unión del ondansetrón a las proteínas plasmáticas oscila entre el 70% y el 76%.

Biotransformación y eliminación

El ondansetrón se elimina de la circulación sistémica por metabolismo hepático a través de múltiples vías enzimáticas. La ausencia de la enzima CYP2D6 (polimorfismo de la debrisoquina) no afecta a la farmacocinética del ondansetrón. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta por la orina inalterada. La semivida de eliminación es aproximadamente de 3 a 5 horas.

Poblaciones especiales de pacientes

La disposición del ondansetrón varía en función del sexo, de manera que, en las mujeres la tasa y la magnitud de la absorción por vía oral son mayores y están reducidos el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución (ajustado por peso).

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)

En pacientes pediátricos de 1 a 4 meses de edad (n = 19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado por peso fue aproximadamente un 30% más lento que en los de 5 a 24 meses (n = 22) pero similar al de los pacientes de 3 a 12 años. La semivida en la población de pacientes de 1 a 4 meses de edad alcanzó una media de 6,7 horas, comparada con las 2,9 horas en los pacientes de los grupos de edad de 5 a 24 meses y 3 a 12 años. Las diferencias de los parámetros farmacocinéticos de la población de pacientes de 1 a 4 meses se pueden explicar en parte por un mayor porcentaje de los líquidos corporales totales en recién nacidos y lactantes y el mayor volumen de distribución de los principios activos hidrosolubles, como el ondansetrón.

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

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional en 428 sujetos (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de edades entre 1 mes y 44 años después de la administración intravenosa de ondansetrón. A partir de este análisis, la exposición sistémica (AUC) al ondansetrón después de una administración oral o intravenosa en niños y adolescentes fue similar a la de los adultos, a excepción de los 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 los lactantes de entre 1 y 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en los lactantes de 1 a 4 meses o simplemente, una variabilidad inherente debido al bajo número de sujetos estudiados en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses de edad sólo reciben una dosis única para la profilaxis de las náuseas y los vómitos postoperatorios, la disminución del aclaramiento no es probable que sea clínicamente relevante.

Pacientes de edad avanzada

En estudios tempranos en fase I con ancianos voluntarios sanos se demostró un ligero descenso del aclaramiento dependiente de la edad y un incremento de la semivida del 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 (\geq 65 años). No hubo diferencias globales en la eficacia y la seguridad observada entre los pacientes jóvenes y los pacientes de edad avanzada con cáncer incluidos en los ensayos clínicos que investigaban los vómitos y las náuseas inducidos por la quimioterapia, que justificaran la recomendación del uso de diferentes dosis en pacientes de edad avanzada.

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

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 15-60 ml/min) se reducen el aclaramiento sistémico y el volumen de distribución tras la administración IV de ondansetrón, dando lugar a un leve incremento clínicamente no significativo de la semivida de eliminación (5,4 h). En un estudio en pacientes con insuficiencia renal grave que necesitaban hemodiálisis periódica (estudiados entre las diálisis) se demostró que la farmacocinética del ondansetrón se mantenía esencialmente inalterada tras la administración intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave se redujo considerablemente el aclaramiento sistémico del ondansetrón, con una prolongación de la semivida de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad oral que se aproxima al 100% debido al descenso del metabolismo presistémico.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y potencial carcinogénico.

Estudios de toxicidad para la reproducción

Los estudios de toxicidad para la reproducción con ratas y conejos no mostraron indicios de ningún efecto perjudicial para el feto cuando se administró el ondansetrón durante el período de organogénesis a una cantidad aproximadamente 6 y 24 veces, respectivamente, la dosis oral máxima recomendada para los seres humanos de 24 mg/día, en función de la superficie corporal.

En estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, los animales preñados recibieron dosis orales de ondansetrón de hasta 15 mg/kg/día y 30 mg/kg/día, respectivamente, durante el periodo de organogénesis. Con la excepción de una ligera disminución de la ganancia de peso corporal de los conejos madre, no hubo otros efectos significativos en ellos ni en el desarrollo de las crías por la exposición al ondansetrón. A dosis de 15 mg/kg/día en ratas y de 30 mg/kg/día en conejos, la dosis materna fue aproximadamente 6 y 24 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos de 24 mg/día, respectivamente, en función de la superficie corporal.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo pre y postnatal, ratas preñadas recibieron dosis orales de ondansetrón de 15 mg/kg/día desde el día 17 de gestación hasta el parto en el día 21. Con la excepción de una ligera reducción de la ganancia de peso corporal de la madre, no hubo efectos tóxicos del ondansetrón en las ratas preñadas ni en el desarrollo pre y postnatal de las crías, incluido el comportamiento reproductivo en la generación F1 asociada. A una dosis de 15 mg/kg/día en ratas, la dosis materna fue aproximadamente 24 veces la dosis oral máxima recomendada para humanos de 24 mg/día, basada en la superficie corporal.

El ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de las ratas, la relación leche/plasma fue de 5,2:1. Un estudio en canales iónicos cardíacos humanos clonados ha demostrado que el ondansetrón tiene el potencial de afectar a la repolarización cardíaca mediante el bloqueo de los canales de potasio hERG a concentraciones clínicamente relevantes. Se han notificado clínicamente alteraciones transitorias en el ECG (ver sección 4.4).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

Ondansetrón Kalceks solución inyectable y para perfusión no se debe administrar en la misma jeringa, o en el mismo equipo de perfusión de ningún otro medicamento.
Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

3 años

Después de abrir ampolla

Usar inmediatamente después de la apertura de la ampolla.

Periodo de validez tras la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 7 días a 25 °C y a temperaturas de 2 a 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere *ninguna* temperatura especial de conservación.
Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Volúmenes de 2 ml o 4 ml de solución en ampollas de vidrio transparentes con un punto de corte.
Las ampollas se colocan en una bandeja. Las bandejas se envasan en una caja de cartón.

Tamaños de envases:

5, 10 o 25 ampollas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

El medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso. El medicamento no debe utilizarse si presenta signos visibles de deterioro (p. ej., partículas o cambio de color).

Una vez abierta la ampolla, el producto debe usarse inmediatamente.

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.

Ondansetrón Kalceks no debe esterilizarse en autoclave.

Sólo se puede mezclar con las siguientes soluciones para perfusión intravenosa:

- solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%);
- solución de glucosa 50 mg/ml (5%);
- solución de manitol 100 mg/ml (10 %);
- solución de Ringer;
- solución de cloruro potásico 3 mg/ml (0,3 %) y cloruro sódico 9mg/ml (0,9 %);
- solución de cloruro potásico 3 mg/ml (0,3 %) y glucosa 50 mg/ml (5%);
- solución de Ringer lactada.

Ondansetrón Kalceks ha demostrado ser compatible con jeringas de polipropileno (PP), frascos de vidrio tipo I, bolsas para perfusión de polietileno (PE), cloruro de polivinilo (PVC) y acetato de etilo y vinilo (EVA), así como con tubos de PVC y PE cuando se encuentra diluido con las soluciones para perfusión arriba mencionadas. Se ha observado que Ondansetrón Kalceks solución inyectable y para perfusión es compatible con las jeringas de PP.

Compatibilidad con otros medicamentos

El ondansetrón puede administrarse mediante perfusión intravenosa (a 1 mg/hora). Los siguientes medicamentos pueden administrarse vía perfusión intravenosa a través de un dispositivo en Y para concentraciones de ondansetrón de 16 a 160 microgramos/ml (p. ej., 8 mg/500 ml y 8 mg/50 ml, respectivamente) (ver sección 4.2).

- Cisplatino
- 5-fluorouracilo
- Carboplatino
- Etopósido
- Ceftazidima
- Ciclofosfamida
- Doxorubicina
- Dexametasona

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E,

Rīga, LV-1057,

Letonia

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2022

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