

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de ondansetrón (como hidrocloreto de ondansetrón dihidrato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 38,274 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos amarillos, ovalados, recubiertos, impresos con una “E” por una cara y con “02” por la otra.

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 (NVIQ) en niños de 6 meses o mayores y para la prevención y tratamiento de NVPO en niños de 1 mes o mayores.

4.2. Posología y forma de administración

Uso oral.

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

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 intervalo de 8 mg/día a 32 mg/día y deberán seleccionarse como sigue.

Quimioterapia y radioterapia emetógenas

Ondansetrón puede administrarse por vía rectal, oral (comprimidos o jarabe), intravenosa o intramuscular.

Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, ondansetrón 8 mg puede administrarse por vía oral o intravenosa inmediatamente antes del tratamiento, seguidos por 8 mg por vía oral cada 12 horas.

Para administración oral: una dosis de 8 mg por vía oral 1-2 horas antes del tratamiento, seguida de 8 mg vía oral 12 horas más tarde.

Para proteger frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, continuar administrando ondansetrón por vía oral o rectal durante 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis recomendada para administración oral es de 8 mg dos veces al día.

Quimioterapia altamente emetógena

Se recomienda administrar a los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas) con ondansetrón por vía oral, intravenosa, intramuscular o rectal.

La dosis oral recomendada es 24 mg administrados junto con 12 mg de fosfato sódico de dexametasona, de 1 a 2 horas antes del tratamiento.

Para proteger contra la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, deberá continuarse con ondansetrón por vía oral durante 5 días después de un ciclo de tratamiento. La dosis recomendada para administración oral es de 8 mg dos veces al día.

Población pediátrica

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños de 6 meses o mayores y adolescentes.

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia se puede calcular en base a la superficie corporal y al peso, ver a continuación. La dosificación en base al peso dio lugar a dosis diarias totales más altas en comparación con la dosificación en base al peso, ver secciones 4.4 y 5.1.

No existen datos procedentes de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en la prevención del retardo o prolongación de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. No existen datos procedentes de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia en niños.

Dosificación por área de superficie corporal

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia en una sola dosis por vía intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe ser superior a 8 mg.

La administración por vía oral puede empezar doce horas más tarde y puede prolongarse hasta 5 días. Ver tabla 1 a continuación.

La dosis diaria total no debe superar la dosis de adulto de 32 mg.

Tabla 1: dosificación en base a la superficie corporal para quimioterapia - Niños $\geq$ 6 meses y adolescentes

Área superficie corporal	Day1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
< 0.6m ²	5 mg/m ² i.v. 2mg jarabe o comprimido 12 horas después	2 mg jarabe o comprimido cada 12 horas
> 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. 4mg jarabe o comprimido 12 horas después	4 mg jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1.2 m ²	5 mg/m ² i.v. or 8mg jarabe o comprimido 12 horas después	8 mg jarabe o comprimido cada 12 horas

a: La dosis intravenosa no debe superar los 8mg.

b: La dosis diaria total no debe superar la dosis de adulto de 32 mg.

Dosificación por peso corporal:

La dosificación en base al peso resultó en dosis diarias totales más altas en comparación con la dosificación en base a la superficie corporal, ver secciones 4.4 y 5.1.

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia en una sola dosis por vía intravenosa de 0,15 mg/kg. La dosis intravenosa no debe ser superior a 8 mg.

Se pueden administrar dos dosis más por vía intravenosa en intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe superar la dosis de adulto de 32 mg. La administración por vía oral puede empezar doce horas más tarde y puede prolongarse hasta 5 días. Ver tabla 2 a continuación.

Peso	Day1 ^{a,b}	Días 2-6 ^b
≤ 10kg	Hasta 3 dosis 0,15mg/kg a intervalos de 4horas.	2 mg jarabe o comprimido cada 12 horas
> 10kg	Hasta 3 dosis de 0,15mg/kg a intervalos de 4 horas.	4 mg jarabe o comprimido cada 12 horas

a: La dosis intravenosa no debe superar los 8mg.

b: La dosis diaria total no debe superar la dosis de adulto de 32 mg.

Pacientes de edad avanzada

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

Ver también “Poblaciones especiales”.

Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)

Adultos

Ondansetrón se puede administrar por vía oral o intravenosa para prevenir las náuseas y vómitos postoperatorios.

Para administración oral:

16 mg una hora antes de la anestesia.

Alternativamente, 8 mg una hora antes de la anestesia seguidos por dos dosis adicionales de 8 mg a intervalos de 8 horas.

Tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos

Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda la administración intravenosa.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos postoperatorios en niños de 1 mes o mayores y adolescentes:

Formulaciones orales:

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral para la prevención o tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, para esto se recomienda una inyección lenta por vía intravenosa.

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

Pacientes de edad avanzada:

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

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 debe excederse una dosis diaria total de 8 mg.

Pacientes con metabolismo de esparteína/debrisoquina lento

La semivida de eliminación de ondansetrón no cambió en sujetos clasificados como metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina. Por consiguiente, en tales pacientes el uso de dosis repetida conducirá a niveles de exposición del medicamento que no se diferencian a los de la población en general. No se requiere ningún cambio en la dosis diaria o en la frecuencia de administración.

4.3. Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores 5-HT₃ (ej, granisetron, dolasetron).

Uso concomitante con apomorfina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5-HT₃. Se deben tratar los acontecimientos respiratorios sintomáticamente y los médicos deben prestar especial atención a ellos como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis-dependiente (ver Farmacología Clínica). Además se han notificado casos post-comercialización de Torsade de Pointes en pacientes que estaban tomando ondansetrón. Evitar el uso de ondansetrón en pacientes con síndrome QT largo congénito. Ondansetrón debe administrarse con precaución en pacientes que tengan o puedan desarrollar prolongación de QTc, incluyendo pacientes con anomalías en los electrolitos, insuficiencia cardíaca, bradiarritmias o pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan producir prolongación del intervalo QT o anomalías en los electrolitos.

Se debe corregir la hipopotasemia e hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

Hay informes post-comercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y alteraciones neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina).

Si el tratamiento concomitante con ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja una estrecha observación del paciente.

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.

La prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón en pacientes sometidos a amigdalectomía pueden enmascarar hemorragias ocultas. Por tanto, tales pacientes deben ser cuidadosamente vigilados después de recibir ondansetrón.

Debido a que hasta la fecha hay poca experiencia sobre el uso de ondansetrón en pacientes cardíacos deberá tenerse cuidado si ondansetrón se co-administra con anestésicos a pacientes con arritmias o trastornos de la conducción cardíaca o a pacientes que están siendo tratados con agentes antiarrítmicos o β -bloqueantes.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos en tratamiento con ondansetrón con agentes quimioterápicos hepatotóxicos deben ser estrechamente monitorizados por alteración de la función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

Cuando se calcula la dosis en base a mg/kg y se administran tres dosis en intervalos de 4 horas, la dosis total diaria será más alta que si se administra una sola dosis de 5 mg/m² seguida de una dosis por vía oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos regímenes diferentes de administración. La comparación cruzada indica una eficacia similar para ambos regímenes (ver Farmacodinamia).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

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 otros enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

El uso de ondansetrón con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede producir una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con fármacos cardiotóxicos (por ejemplo, antraciclinas como doxorubicina, daunorubicina o trastuzumab), antibióticos (como eritromicina o ketoconazol), antiarrítmicos (como amiodarona) y beta-bloqueantes (como atenolol o timolol) puede aumentar el riesgo de arritmias. (Ver Advertencias especiales y precauciones de empleo). Hay informes postcomercialización que describen pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y alteraciones neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros medicamentos serotoninérgicos (incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina). (Ver Advertencias especiales y precauciones de empleo).

Apomorfina

En base a notificaciones de hipotensión profunda y pérdida de consciencia cuando se administra ondansetrón con hidrocloreto de apomorfina, está contraindicado el uso con apomorfina.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina

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

Tramadol

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar utilizar métodos anticonceptivos.

Embarazo

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

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

Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas muestran resultados contradictorios. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ondansetrón no tiene o tiene poca influencia sobre la capacidad para conducir y manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas a continuación se han clasificado por órganos y sistemas y frecuencias. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma:

Muy frecuentes (>1/10)

Frecuentes (>1/100, <1/10)

Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)

Raras (>1/10.000, <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000)

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos 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: Mareos durante la administración rápida por vía intravenosa.

Trastornos oculares

Raras: Alteraciones visuales transitorias (p. ej. visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.

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

La mayoría de los casos de ceguera comunicados 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 comunicados como de origen cortical.

Trastornos cardíacos

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

Raras: Prolongación del QTc (incluyendo Torsade de pointes).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de enrojecimiento o calor.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Es un hecho conocido que ondansetrón prolonga el tiempo de tránsito intestinal por lo que puede causar estreñimiento en algunos pacientes.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática*.

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

Población pediátrica

Los perfiles de reacciones adversas observados en niños son comparables a los observados en los adultos.

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

Poco se sabe actualmente acerca de la sobredosificación con ondansetrón; sin embargo, un número limitado de pacientes han recibido sobredosis. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron similares a los ya descritos en pacientes tratados con las dosis recomendadas (ver apartado 4.8).

Se ha notificado trastornos visuales, estreñimiento grave, hipotensión y un episodio vasovagal con bloqueadores AV segundo grado transitorios.

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis-dependiente. Se recomienda la monitorización del ECG en casos de sobredosis.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de receptores de serotonina 5-HT₃
Código ATC: A04AA01

Mecanismo de acción

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 5-HT en el intestino delgado, iniciando el reflejo del vómito al activarse los receptores 5-HT₃ 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 5-HT 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 5-HT₃ 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.

Eficacia clínica y seguridad

Ondansetrón no ha demostrado efecto sedante en un estudio fármaco-psicológico en voluntarios.

Ondansetrón no altera las concentraciones de prolactina plasmática.

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

Prolongación del intervalo QT

Se evaluó el efecto de ondansetrón en el intervalo QTc en un estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y positivo (moxifloxacino) en 58 adultos sanos hombres y mujeres. Las dosis de ondansetrón fueron 8 mg y 32 mg por perfusión intravenosa durante 15 minutos. A la dosis más alta ensayada de 32 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC 90%) en QTcF del placebo después de la corrección fue de 19,6 (21,5) mseg. A la dosis más baja ensayada 8 mg, la diferencia media máxima (límite superior del IC 90%) en QTcF del placebo después de la corrección fue de 5,8 (7,8) mseg. En este estudio no hubo medidas de QTcF mayores de 480 mseg y ninguna prolongación QTcF fue mayor de 60 mseg.

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

Se evaluó la eficacia de ondansetrón en el control de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en un ensayo aleatorizado, doble ciego con 415 pacientes con edades de entre 1 y 18 años. En los días de

quimioterapia los pacientes recibieron ondansetron 5 mg/m² i.v seguido de ondansetron 4 mg via oral a las 8-12 horas u ondansetrón 0,45 mg/kg i.v seguido de placebo vía oral a las 8-12 horas.

Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días. El control completo de los vómitos en el peor día de la quimioterapia fue 49% (5 mg/m² i.v seguido de ondansetron 4 mg via oral) y 41% (0,45 mg/kg i.v seguido de placebo vía oral). Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días.

Un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 438 pacientes con edades de entre 1 y 17 años demostró un control completo de los vómitos en el peor día de la quimioterapia en un 73% de los pacientes cuando se administró ondansetrón por vía intravenosa a una dosis de 5 mg/m² i.v junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral y en un 71% de los pacientes cuando se administró ondansetron como jarabe a una dosis de 8 mg con 2-4 mg de dexametasona, vía oral, en los días de la quimioterapia. Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetron jarabe dos veces al día durante 2 días.

Se investigó la eficacia de ondansetrón en 75 niños con edades de entre 6 y 48 meses en un estudio de un solo brazo, abierto no comparativo. Todos los niños recibieron tres dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa, administrado 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y posteriormente a las 4 y 8 horas después de la primera dosis. Se consiguió un control completo de los vómitos en el 56% de los pacientes.

En otro estudio abierto, no comparativo de un solo brazo se investigó la eficacia de una dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón administrada por vía intravenosa seguida de dos dosis de 4 mg de ondansetrón por vía oral para los niños menores de 12 años y 8 mg para los niños de 12 años o mayores (número total de niños, 28). Se logró el control completo de los vómitos en el 42% de los pacientes.

Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios:

Se estudió la eficacia de una sola dosis de ondansetrón en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 670 niños con edades entre 1 y 24 meses (edad post –conceptual ≥ 44 semanas, peso ≥ 3 kg). Los sujetos incluidos sufrieron una intervención quirúrgica programada bajo anestesia general y tuvieron un ASA status $\leq$ III. Se administró una dosis única de ondansetrón de 0,1 mg/kg en los 5 minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de sujetos que sufrieron al menos un episodio de vómitos durante el periodo de evaluación de 24 horas fue mayor para los pacientes que estaban recibiendo placebo que para los que estaban recibiendo ondansetrón (28% frente 11%, $p < 0,0001$).

Se llevaron a cabo cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo en 1469 pacientes hombres y mujeres (2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. A los pacientes se les administraron dosis únicas de ondansetrón por vía intravenosa (0,1 mg/kg para pacientes pediátricos con peso igual o menor a 40 kg, 4 mg para pacientes pediátricos con peso mayor de 40 kg; el número de pacientes fue 735) o placebo (el número de pacientes fue 734). Ondansetrón se administró durante al menos 30 segundos, inmediatamente antes o tras inducir la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más efectivo que el placebo para la prevención de las náuseas y los vómitos. 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 durante 24 horas.

Studio	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	p value
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 0.001
S3GT11	no náusea	64	51	0.004
S3GT11	no vómitos	60	47	0.004

CR: no episodios de vómitos, rescate o retirada

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso (biodisponibilidad alrededor de 60%). Las concentraciones plasmáticas máximas de unos 30 nanogramos/ml se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de una dosis de 8 mg. 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, tras administración oral, se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no así por los antiácidos. Estudios llevados a cabo con voluntarios de edad avanzada sanos han mostrado ligeros incrementos asociados a la edad, aunque de escasa significación clínica, tanto de la biodisponibilidad oral (65%) como de la semivida de eliminación (5 horas) de ondansetrón.

La disposición de ondansetrón varía en función del sexo cuando se administra a dosis única. La tasa y velocidad de absorción es mayor en mujeres que en hombres. En mujeres están reducidos el aclaramiento, volumen aparente de distribución (ajustado al peso) y hay una mayor biodisponibilidad absoluta lo que se traduce en niveles más altos de ondansetrón plasmático. Se puede explicar en parte estos niveles plasmáticos más elevados por las diferencias en el peso corporal entre hombres y mujeres. Se desconoce si estas diferencias asociadas al sexo tienen importancia clínica.

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.

La fijación de ondansetrón a proteínas plasmáticas es del 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 no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En un estudio realizado con 21 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 tras una dosis intravenosa única de 2 mg (3-7 años) ó 4 mg (8-12 años de edad) de ondansetrón. La magnitud de la variación estuvo relacionada con la edad, disminuyendo el aclaramiento desde 300 ml/min a la edad de 12 años hasta 100 ml/min a los 3 años. El volumen de distribución descendió desde unos 75 litros a los 12 años a 17 litros a los 3 años. El empleo de una dosis en función del peso (0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg) compensa estos cambios y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

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 administración intravenosa de ondansetrón, causando un ligero, aunque clínicamente poco significativo, aumento de la semivida de eliminación (5,4h). 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 tras administración intravenosa.

Insuficiencia hepática

Tras administración oral, intravenosa o intramuscular en pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento sistémico de ondansetrón se ve notablemente reducido, con aumento de las semividas de eliminación (15-32 horas) y una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100% a causa del reducido metabolismo presistémico.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (entre 1 mes y 17 años de edad)

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a cirugía, el aclaramiento normalizado del peso fue aproximadamente un 30% menor que en pacientes con edades entre 5 y 24 meses (n=22) pero comparable con el de los pacientes con edades entre 3 y 12 años. Se notificó que la semivida de la población entre 1 y 4 meses fue de 6,7 horas frente a las 2,9 horas para los pacientes de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de entre 1 y 4 meses se puede explicar en parte por el alto porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un volumen de distribución más alto para fármacos solubles en agua como ondansetrón.

En pacientes pediátricos con edades entre 3 y 12 años sometidos a cirugía programada con anestesia general, los valores absolutos tanto para el aclaramiento como para el volumen de distribución de ondansetrón se redujeron en comparación con los valores de pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron de modo lineal con el peso, y en los pacientes de 12 años los valores se aproximaron a los de adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y volumen de distribución se normalizaron por el peso, los valores para estos parámetros fueron similares entre las distintos grupos de edad. El uso de dosificación basada en el peso compensa los cambios relacionados con la edad y es eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

El análisis farmacocinético en la población se llevó a cabo en 74 pacientes pediátricos con cáncer con edades entre 6 y 48 meses y 41 pacientes con cirugía con edades entre 1 y 24 meses tras la administración intravenosa de ondansetrón. En base a los parámetros farmacocinéticos para pacientes entre 1 y 48 meses, la administración de la dosis basada en el peso de adulto (0,15 mg/kg por vía intravenosa cada 4 horas durante 3 dosis) resultaría en una exposición sistémica (AUC) comparable a la observada en pacientes pediátricos con cirugía (5 a 24 meses), pacientes pediátricos con cáncer (4 a 18 años), y pacientes con cirugía (3 a 12 años) a dosis similares, como se muestra en la tabla C. Esta exposición (AUC) coincide con la relación exposición-eficacia descrita previamente para sujetos pediátricos con cáncer que mostraban una respuesta de un 50% a un 90% con valores de AUC entre 170 y 250 ng.h/ml.

Tabla C. Farmacocinética en pacientes pediátricos de 1 mes a 18 años.

Estudio	Población (Intravenous dose)	Edad	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (h)
				Media geometrica			Media
S3A40319 ¹	Cirugía (0.1 o 0.2mg/kg)	1 a 4 meses	19	360	0.401	3.5	6.7
S3A40319 ¹	Cirugía (0.1 o 0.2mg/kg)	5 a 24 meses	22	236	0.581	2.3	2.9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2&3}	Cáncer/Cirugi a (0.15mg/kg q4h/ 0.1 o 0.2mg/kg)	1 a 48 meses	11 5	257	0.582	3.65	4.9
S3KG02 ⁴	Cirugía (2mg o 4mg)	3 a 12 años	21	240	0.439	1.65	2.9
S3A-150	Cancer (0.15mg/kg q4h)	4 a 18 años	21	247	0.599	1.9	2.8

¹ Dosis única intravenosa de ondansetrón: 0.1 o 0.2 mg/kg

² PK: 64% pacientes con cáncer y 36% pacientes con cirugía.

³ Estimaciones mostradas en la población; AUC en base a la dosis de 0.15 mg/kg.

⁴ Dosis única intravenosa de ondansetrón: 2 mg (3 a 7 años) o 4 mg (8 a 12 años)

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no han revelado riesgo especial para los humanos en base a estudios convencionales de toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinógeno.

El ondansetrón y sus metabolitos se acumulan en la leche de ratas con una relación leche:plasma de 5,2:1

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

Núcleo:

Lactosa anhidra

Celulosa microcristalina

Almidón de maíz pregelatinizado

Estearato magnésico

Recubrimiento pelicular:

Hipromelosa

Triacetina

Dióxido de titanio (E-171)

Óxido de hierro amarillo

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/Aluminio.

Presentaciones:

4, 5, 6, 10, 15, 30, 49, 50 y 100 comprimidos

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 de deshecho, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8-10

13435 Berlin

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ondansetrón Aristo 8 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70.454

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

Febrero 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020