

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido **bucodispersable** contiene:

Ondansetron 4mg.

Excipientes c.s.: ~~Listado de excipientes de acuerdo a la fórmula autorizada en el registro sanitario.~~
Manitol, dióxido de silicio coloidal, Copolímero amino metacrilato, Crospovidona, aspartamo, estearato de magnesio, saborizante fresa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: A04AA01.

Grupo terapéutico: Antieméticos **s antagonistas de los receptores de serotonina (5HT3).**

INDICACIONES

Adultos:

Ondansetrón está indicado en el control de náuseas y vómitos ~~inducidos~~ **provocados** por quimioterapia y radioterapia citotóxicas. Asimismo, está indicado en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

Población pediátrica:

Ondansetrón está indicado **para el manejo de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica.** ~~en el control de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) en niños = 6 meses, y para la prevención y tratamiento de NVPO en niños = 1 mes~~

No se han llevado a cabo estudios en el uso de ondansetrón administrado oralmente para la prevención o tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios; para este propósito se recomienda la inyección IV.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

En un estudio fármaco-psicológico en voluntarios sanos, ondansetrón no mostró un efecto sedante. Ondansetrón no altera las concentraciones plasmáticas de prolactina. No se ha establecido el papel que tiene ondansetrón en la emesis inducida por opiáceos.

Población pediátrica:Vómitos inducidos por quimioterapia:

La eficacia de ondansetrón en el control de la emesis y las náuseas inducidas por la quimioterapia para el tratamiento del cáncer, fue evaluada en un estudio doble ciego randomizado de 415 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 18 años. En los días de tratamiento quimioterápico, se administraron 5 mg/m² de ondansetrón por vía intravenosa y tras 8-12 horas, 4 mg de ondansetrón por vía oral a un grupo de pacientes y 0,45 mg/kg por vía intravenosa y tras 8-12 horas, placebo por vía oral al otro grupo de pacientes. Tras la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante tres días. El control completo de la emesis el peor día de quimioterapia fue del 49% (5 mg/m² por vía intravenosa administrado junto con 4 mg de ondansetrón por vía oral) y del 41% (0,45 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa administrado junto con placebo por vía oral). Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 3 días.

En un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de 438 pacientes de entre 1 y 17 años de edad, se demostró un control de la emesis en el peor día de quimioterapia del 73%, en pacientes en los que se administraba una dosis de 5 mg/m² de ondansetrón intravenoso junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral y en un 71% de los pacientes, cuando se administró ondansetrón en jarabe a dosis de 8 mg junto con 2-4 mg de dexametasona por vía oral, en los días de la quimioterapia. Tras la quimioterapia ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe, dos veces al día durante dos días.

En un estudio abierto, no comparativo y de brazo único, se estudió la eficacia de ondansetrón en 75 niños de entre 6 y 48 meses. Todos los niños recibieron 3 dosis de 0,15 mg/kg de ondansetrón por vía intravenosa, administradas 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia, tras 4 horas y tras 8 horas después de la primera dosis. El control completo de la emesis se alcanzó en el 56% de los pacientes.

Otro estudio abierto, no comparativo y de brazo único, estudió la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguido de dos dosis orales de 4 mg ondansetrón, administradas en niños < 12 años y 8 mg de ondansetrón en niños ≥ 12 años (número total de niños n= 28). El control completo de la emesis se alcanzó en el 42% de los pacientes.

Prevención de náuseas y vómitos post-operatorios:

La eficacia de una dosis única de ondansetrón para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, fue investigado en un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, en 670 niños de 1 a 24 meses (edad postconceptual = 44 semanas, peso = 3 kg). Los individuos incluidos tenían una intervención quirúrgica programada con anestesia general y tenían ASA status = III. Una dosis única de ondansetrón de 0,1 mg/kg fue administrada en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de individuos que experimentaron al menos un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

episodio de emesis durante las 24 horas de periodo de evaluación (ITT), fue mayor en los pacientes que habían recibido placebo que en los que recibieron ondansetrón (28% vs. 11%, $p < 0,0001$).

Se han realizado cuatro estudios doble ciego, controlados con placebo en 1469 pacientes varones y mujeres (de 2 a 12 años de edad) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron randomizados a recibir una dosis única intravenosa de ondansetrón (0,1 mg/kg para pacientes pediátricos con un peso de 40 kg o menos, 4 mg para pacientes pediátricos de más de 40 kg; número de pacientes 735) o a recibir placebo (número de pacientes 734). El medicamento fue administrado durante al menos 30 segundos justo antes, o tras la administración de la inducción a la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz que placebo en la prevención de las náuseas y los vómitos. Los resultados de estos estudios se resumen en la **siguiente tabla** ~~Tabla 3~~.

Tabla Prevención y tratamiento de PONV en Pacientes Pediátricos – Respuesta al tratamiento tras 24 horas

Estudio	Endpoint	Ondansetrón %	Placebo %	Valor de p
S3A380	CR	68	39	= 0,001
S3GT09	CR	61	35	= 0,001
S3A381	CR	53	17	= 0,001
S3GT11	no nausea	64	51	0,004
S3GT11	no emesis	60	47	0,004

CR = episodios no eméticos, rescate o abandono

Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida. No se ha establecido una correlación directa de la concentración plasmática y el efecto antiemético.

Absorción

Tras la administración por vía oral, ondansetrón se absorbe pasiva y completamente desde el tracto gastrointestinal, sufriendo metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas en torno a 30 ng/ml, se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la 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 se ve ligeramente potenciada por la presencia de alimentos pero no así por los antiácidos.

Distribución

La distribución 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 estado estacionario de unos 140 litros. La exposición sistemática 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 %).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

Metabolismo o Biotransformación

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.

Eliminación

Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La semivida terminal es de 3 horas.

Diferencias entre sexos

La disposición de ondansetrón varía en función del sexo cuando se administra ondansetrón como dosis única. La tasa y la velocidad de absorción son mayores en mujeres que en hombres. En las mujeres, el aclaramiento sistémico más lento, el volumen de distribución (ajustado al peso) aparentemente reducido y valores absolutos de biodisponibilidad más altos, resultaron en niveles plasmáticos de ondansetrón más elevados. Estos niveles plasmáticos elevados pueden explicarse en parte debido a las diferencias de peso entre hombre y mujeres. Se desconoce si estas diferencias relacionadas con el sexo fueron clínicamente significativas.

Poblaciones especiales de pacientesPacientes de edad avanzada

Los estudios llevados a cabo con voluntarios sanos ancianos han mostrado un ligero aumento, relacionado con la edad pero de escasa significación clínica, tanto de la biodisponibilidad oral (65%) y de la semivida de eliminación (5 horas) de ondansetrón.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 – 60mL/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 (5,4h). 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 la administración intravenosa.

Pacientes con insuficiencia hepática

Tras la administración oral, intravenosa o intramuscular de una dosis 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.

Población pediátricaNiños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)

En pacientes pediátricos de 1 a 4 meses (n=19) sometidos a cirugía y peso normalizado, el aclaramiento fue aproximadamente un 30% más lento que en pacientes de 5 a 24 meses (n=22), pero comparable a pacientes de 3 a 12 años. La semivida en pacientes de 1 a 4 meses fue en promedio de 6,7 horas comparado a las 2,9 horas de los pacientes en el rango de edad, de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. La diferencia en los arámetros farmacocinéticos en los pacientes de 1 a 4 meses, puede explicarse en parte por el elevado porcentaje de agua corporal total en neonatos y bebés y debido a un elevado volumen de distribución para medicamentos hirsosolubles como ondansetrón.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg**

En pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años sometidos a una intervención quirúrgica programada con anestesia general, los valores absolutos tanto de aclaramiento como de volumen de distribución de ondansetrón estaban reducidos en comparación con los valores obtenidos en pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaban de manera lineal con el peso, y en pacientes de 12 años, los valores obtenidos se acercaban a los valores en adultos. Cuando los valores de aclaramiento y el volumen de distribución normalizados por el peso corporal, los valores de estos parámetros eran similares entre los diferentes grupos de edades de las poblaciones. La dosificación basada en el peso compensa los cambios relacionados con la edad y es efectivo para normalizar la exposición sistémica en pacientes pediátricos.

Se realizó un análisis farmacocinético de la población tras la administración intravenosa de ondansetrón en 428 personas (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años. Basándose en este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón tras la administración oral o intravenosa en niños y adolescentes fue comparable a la de adultos, con la excepción de lactantes de 1 a 4 meses. El volumen de distribución se relacionó con la edad y fue menor en adultos que en lactantes y niños. El aclaramiento se relacionó con el peso pero no con la edad, a excepción de lactantes de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en lactantes de 1 a 4 meses o simplemente es inherente a la variabilidad debida al bajo número de personas estudiadas en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirán una dosis única en náuseas y vómitos postoperatorios, no se espera que un aclaramiento disminuido sea clínicamente relevante.

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Colocar la tableta sobre la lengua, en donde se dispersará en segundos; luego, tragar.

Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia y la radioterapia (CINV y RINV por sus siglas en inglés)

El potencial emetogénico del tratamiento del cáncer varía de acuerdo con las dosis y las combinaciones de los regímenes utilizados de quimioterapia y radioterapia. La selección del régimen posológico debe ser determinada por la severidad del reto emetogénico.

POBLACIONES

- Quimioterapia y radioterapia en Adultos

La dosis oral recomendada es de 8 mg administrados 1 a 2 horas antes del tratamiento de quimioterapia o radiación, seguida por 8 mg por vía oral Cada 12 horas por un máximo de 5 días.

Para quimioterapia altamente emetogénica una dosis oral de hasta 24 mg Ondansetrón puede tomarse junto con 20 mg de fosfato sódico de dexametasona, administrada 1 a 2 horas antes de la quimioterapia. Después de las primeras 24 horas, se puede continuar con el tratamiento oral o rectal con Ondansetrón, durante un periodo de hasta 5 días, después de un ciclo de tratamiento. La dosis oral recomendada consiste en 8 mg administrados dos veces al día.

- Quimioterapia en niños y Adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)

La dosis para CINV puede calcularse con base en el área de superficie corporal (ASC) o el peso corporal. En estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos, se administró Ondansetrón por infusión IV, diluido en 25 a 50 mL de solución salina para infusión u otra solución para infusión compatible (véase Instrucciones para su Uso y Manejo), y perfundido en no menos de 15 minutos.

Dosificación con base en el ASC

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 5 mg/m². Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (

Tabla 1). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 1. Dosificación con base en el ASC para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

<u>ASC</u>	<u>Día 1</u>	<u>Días 2 - 6</u>
<u>< 0.6 m²</u>	<u>5 mg/m² IV más 2 mg en jarabe después de 12 horas</u>	<u>2 mg en jarabe cada 12 horas</u>
<u>≥ 0.6 m² a ≤ 1.2 m²</u>	<u>5 mg/m² IV más 4 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas</u>	<u>4 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

<u>> 1.2 m²</u>	<u>5 mg/m² IV u 8 mg IV más 8 mg en jarabe o tabletas después de 12 horas</u>	<u>8 mg en jarabe o tabletas cada 12 horas</u>
-------------------------------	--	--

Dosificación con base en el peso corporal

Ondansetrón debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis IV única de 0,15 mg/kg. La dosis IV no debe exceder 8 mg. En el Día 1, se pueden administrar dos dosis IV adicionales en intervalos de 4 horas. Se puede iniciar una dosificación oral 12 horas más tarde y continuarse hasta por 5 días (¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.). No se deben exceder las dosis para adultos.

Tabla 2. Dosificación con base en el peso corporal para CINV (personas de 6 meses a 17 años de edad)

<u>Día 1</u>	<u>Días 2 - 6</u>
<u>Hasta 3 dosis IV de 0,15 mg/kg cada 4 horas</u>	<u>4 mg en comprimidos cada 12 horas</u>

- Quimioterapia y radioterapia en Pacientes de edad avanzada**

No se requiere alteración de la dosis oral ni de la frecuencia de administración.

- Insuficiencia Renal**

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

- Insuficiencia Hepática**

El aclaramiento del Ondansetrón se reduce significativamente y la vida media sérica se prolonga significativamente en los sujetos con deterioro moderado o severo de la función hepática. En esos pacientes no se debería exceder una dosis diaria total de 8 mg I.V. u oral. Pacientes con Metabolismo Deficiente de la Esparteína/Debrisoquina

La vida media de eliminación del Ondansetrón no es alterada en los sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de la esparteína y la debrisoquina. Por consiguiente, en esos pacientes la administración de dosis repetidas no proporcionará niveles de exposición al fármaco diferentes a los de la población en general. No se requiere alteración de la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Náuseas y vómito postoperatorios (PONV)

- PONV en Adultos**

Para la prevención de las náuseas y el vómito postoperatorios, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrada 1 h antes de la anestesia.

Para el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios establecidos se recomienda la administración de Ondansetrón por inyección.

- PONV en Niños y Adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad)**

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el uso del Ondansetrón, administrado vía oral, en la prevención o el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios; para este

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

propósito, se recomienda la administración de una inyección intravenosa lenta. (No menos de 30 segundos).

- Pacientes de edad avanzada

Hay experiencias limitadas en el uso del Ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorias en pacientes de edad avanzada; sin embargo, el Ondansetrón es bien tolerado en los pacientes mayores de 65 años de edad que reciben quimioterapia.

- Insuficiencia Renal

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

- Insuficiencia Hepático

El aclaramiento del Ondansetrón se reduce significativamente y la vida media sérica se prolonga significativamente en los sujetos con insuficiencia moderada o severa de la función hepática. En esos pacientes no se debería exceder una dosis diaria total de 8 mg parenteral u oral.

- Pacientes con Metabolismo Deficiente de la Esparteína/Debrisoquina

La vida media de eliminación del Ondansetrón no es alterada en los sujetos clasificados como metabolizadores deficientes de la esparteína y la debrisoquina. Por consiguiente, en esos pacientes la administración de dosis repetidas no proporcionará niveles de exposición al fármaco diferentes a los de la población en general. No se requiere alteración de la dosis diaria o la frecuencia de administración.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

Adultos

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

~~Quimioterapia y radioterapia emetógenas:~~

~~Ondansetrón puede administrarse por vía oral (como comprimido bucodispersable) o por vía intravenosa.~~

~~Para pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia o radioterapia emetógenas, se deberá administrar 8 mg de ondansetrón como inyección intravenosa lenta justo antes de iniciar el tratamiento, seguido de 8 mg por vía oral 12 horas más tarde.~~

~~Para la administración oral: 8 mg 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, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.~~

~~Quimioterapia altamente emetógena:~~

~~Se puede administrar ondansetrón por vía intravenosa a los pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, cisplatino a dosis altas).~~

~~La selección de la pauta posológica debe determinarse en función de la intensidad del tratamiento~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

~~emetógeno.~~

~~Para proteger contra la emesis retardada o prolongada tras las primeras 24 horas, deberá continuarse con Ondansetrón por vía oral (8 mg dos veces al día) durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.~~

~~NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA~~

~~Población pediátrica: Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia de niños = 6 meses y adolescentes: la dosis a administrar para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia pueden calcularse en base a la superficie corporal (SC) o al peso – ver tabla inferior. La dosis calculada en base al peso resulta más alta como dosis total, en comparación a la dosis calculada en base a la superficie corporal (ver sección 4.4 y 5.1).~~

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

~~Calculo de dosis por superficie corporal:~~

~~Se ha de administrar ondansetrón inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe ser superior a 8 mg.~~

~~La administración oral puede comenzar 12 horas después y puede continuar durante 5 días. Ver tabla 1.~~

~~La dosis diaria total no debe ser superior a 32 mg.~~

~~Tabla 1: dosis basada en la superficie corporal para quimioterapia – Niños = 6 meses y adolescentes~~

Superficie corporal	Día 1a,b	Días 2-6b
<0,6 m²	5 mg/ m² por vía intravenosa 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
=0,6 m²	5 mg/ m² por vía intravenosa 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

~~a: La dosis administrada por vía intravenosa no debe ser superior a 8 mg.~~

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

~~c: La dosis de 2 mg no puede obtenerse a partir de los comprimidos sublinguales de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos mitades iguales.~~

~~Calculo de dosis por peso corporal:~~

~~La dosis calculada en base al peso resulta más alta como dosis total, en comparación a la dosis calculada en base a la superficie corporal (ver sección 4.4 y 5.1).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

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

~~Se podrán administrar dos dosis adicionales por vía intravenosa en un intervalo de 4 horas. La dosis diaria total en adultos no debe ser superior a 32 mg.~~

~~Las dosis orales pueden comenzar 12 horas después y puede continuar durante 5 días. Ver tabla 2.~~

~~Tabla 2: dosis basada en el peso para quimioterapia – Niños = 6 meses y adolescentes~~

Peso	Día 1a,b	Días 2-6b
= 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg a intervalos de 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas
≥ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg a intervalos de 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas

~~a: La dosis administrada por vía intravenosa no debe ser superior a 8 mg.~~

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

~~c. La dosis de 2 mg no puede obtenerse a partir de los comprimidos sublinguales de 4 mg ya que estos no han sido fabricados para romperse en dos mitades iguales.~~

~~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.~~

~~NÁUSEAS Y VÓMITOS POSTOPERATORIOS (PONV):~~

~~Adultos~~

~~Para la prevención de los PONV: se recomienda la administración de ondansetrón por vía oral o por inyección intravenosa.~~

~~Para administración oral:~~

~~16 mg una hora antes de la anestesia.~~

~~Alternativamente, se podrán administrar 8 mg una hora antes de la anestesia, seguido de dos dosis adicionales de 8 mg en un intervalo de 8 horas.~~

~~Tratamiento de PONV establecidos: para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda la administración intravenosa.~~

~~Población pediátrica – Náuseas y vómitos postoperatorios en niños = 1 mes y en adolescentes:~~

~~Formulaciones orales:~~

~~No se han realizado estudios del uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención o tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios. En estos casos se recomienda la administración de una inyección intravenosa lenta.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

~~Formulación inyectable:~~

~~Para la prevención de PONV en pacientes pediátricos sometidos a una intervención quirúrgica con anestesia general, puede administrarse una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con dosis de 0,1 mg/kg hasta un máximo de 4 mg antes, durante o después de la inducción de la anestesia.~~

~~Para el tratamiento de PONV en pacientes pediátricos después de cirugía con anestesia general se puede administrar una dosis única de ondansetrón mediante inyección intravenosa lenta (no menos de 30 segundos) con dosis de 0,1 mg/Kg hasta un máximo de 4 mg.~~

~~No hay datos disponibles del uso de ondansetrón en el tratamiento de los vómitos postoperatorios en niños menores a 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 ancianos; no obstante, Ondansetrón ha sido bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben tratamiento quimioterápico.~~

~~Consultar también el epígrafe "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 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.~~

~~Forma de administración:~~

~~Los comprimidos bucodispersables se han de tomar por vía oral. Sacar cuidadosamente la unidad de comprimido bucodispersable de su envase. Colocar la unidad de comprimido bucodispersable en la parte superior de la lengua donde se dispersará en segundos y después tragar de la forma habitual~~

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a ondansetrón o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a cualquier otro antagonista de los receptores 5-HT₃ (ej, granisetron, dolasetron)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han notificados casos de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que habían presentado hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores selectivos de 5-HT₃.

Al igual que otros antagonistas de la 5-HT₃, se ha informado de casos de síndrome serotoninérgico con este medicamento, ya sea en sobredosis o tras su administración concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, entre los que destacan numerosos antidepresivos (inhibidores de las monoamino oxidasas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la receptación de serotonina y norepinefrina, antidepresivos tricíclicos). El síndrome serotoninérgico es una condición que ocurre cuando se acumulan altos niveles de serotonina a nivel del Sistema Nervioso Central. Este es un cuadro cuyo diagnóstico es clínico y sus síntomas incluyen alteración del estado mental (agitación y confusión), signos autonómicos, (fiebre, diaforesis, taquipnea, taquicardia) y cambios neuromusculares (temblor, movimientos clónicos o mioclónicos, hiperreflexia y rigidez). El comienzo de los síntomas es generalmente rápido, dentro de 24 horas luego de iniciada la terapia, de una sobredosis o de un cambio en la dosificación, lo que por lo general se resuelve dentro de 24 horas luego de la discontinuación del fármaco serotoninérgico y el inicio de terapia de apoyo, pero pueden durar más tiempo con fármacos de vida media larga o que tengan metabolitos activos. El síndrome serotoninérgico puede conducir a una pérdida de la conciencia, coma y muerte. Si desde el punto de vista clínico fuese necesario el uso concomitante de este medicamento con otro fármaco serotoninérgico, se recomienda vigilar adecuadamente a estos pacientes, e informarles acerca de este riesgo.

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 en pacientes operados de amígdalas, puede enmascarar la hemorragia. Por tanto, estos pacientes deberían ser monitorizados estrechamente tras la administración de ondansetrón.

En la actualidad, existe poca experiencia del empleo de ondansetrón en pacientes con alteraciones cardíacas; la administración concomitante de ondansetrón con anestésicos debe efectuarse con precaución en pacientes con arritmias o trastornos de la conducción cardíaca o en pacientes que estén tratados con agentes antiarrítmicos ó beta-bloqueantes.

Se han notificado en muy raras ocasiones y predominantemente con ondansetrón administrado por vía intravenosa, alteraciones transitorias del ECG, incluyendo prolongaciones del intervalo QT. Se habrá de tener precaución en pacientes que estén en tratamiento con agentes cardiotóxicos y en pacientes con historial de síndrome de QT prolongado.

Se habrán de tratar sintomáticamente los eventos respiratorios y el médico deberá prestar especial atención a estos eventos, como precursores de reacciones de hipersensibilidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg****Población pediátrica:**

Los pacientes pediátricos que reciban ondansetrón en combinación con agentes quimioterápicos hepatotóxicos habrán de ser estrechamente monitorizados, debido a la posible alteración de la función hepática.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia: cuando se calcula la dosis en mg/kg y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis total diaria será más alta que si se administrara una dosis de 5 mg/m² seguido de una dosis oral. La eficacia comparada de estos dos regímenes de dosis diferentes, no ha sido estudiada en ensayos clínicos. La comparación entre ensayos indica una eficacia similar en ambos regímenes (ver sección 5.1)

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves y broncoespasmo porque contiene dióxido de azufre

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, 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 otras enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global 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 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.

El tratamiento con ondansetrón y otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, puede resultar en un incremento adicional del intervalo QT. La administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos cardiotoxicos (por ejemplo antraciclinas) puede incrementar el riesgo de arritmias.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

Se han recibido reportes de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de antagonistas de los receptores 5-HT₃ y otros medicamentos serotoninérgicos, entre los que se encuentran numerosos antidepresivos y algunos analgésicos opioides y antimigrañosos. (Ver advertencias y precauciones).

Fertilidad, embarazo y lactancia**Embarazo**

No se ha determinado la seguridad del uso de ondansetrón en el embarazo. La evaluación de los estudios experimentales realizados con animales no señala efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al desarrollo del embrión, o para el feto, el ciclo de gestación y el desarrollo peri- y postnatal. No obstante, como los estudios realizados con animales no siempre predicen la respuesta en humanos, no se recomienda la administración de ondansetrón durante el 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas descritas a continuación se han clasificado por órgano, sistemas y frecuencias.

Las frecuencias se han definido de la siguiente forma:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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 ($< 1/10.000$)

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

Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes a poco frecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos post-comercialización.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

Trastornos del sistema inmunológico

Raras:

Reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia. Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT₃.

Trastornos del sistema nervioso

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico, especialmente en casos de sobredosis o con el uso asociado de otros medicamentos serotoninérgicos.

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Reacciones extrapiramidales (tales como crisis oculógiras/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 (p.ej. visión borrosa) principalmente durante la administración i.v.

Muy raras: ceguera transitoria, principalmente durante la administración i.v.

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

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: se sabe que ondansetrón incrementa el tiempo de tránsito en el intestino grueso y 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ONDANSETRÓN COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES 8 mg

Población pediátrica:

El perfil de reacciones adversas en niños y adolescentes fue comparable al de los adultos

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 en la mayoría de los casos, son similares a las comunicadas en pacientes que estaban recibiendo las dosis recomendadas (ver sección 4.8).

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.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 25 °C.

BIBLIOGRAFÍA

- ~~1. Drug Information Online [en línea]. Estados Unidos: Drugs.com [fecha de consulta: 07 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.drugs.com/pro/>~~
- ~~2. United States Food and Drugs Administration Online [en línea]. [fecha de consulta: 21 de febrero de 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/09/20781_Zofran.pdf~~
- ~~3. Instituto de Salud Pública Online [en línea]. [fecha de consulta: 09 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/>~~
- ~~4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea]. [fecha de consulta: 09 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>~~