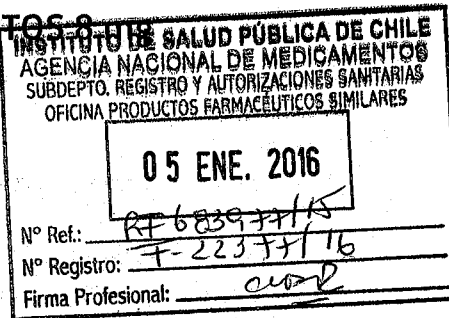


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**Ondanvita ~~4 mg~~ comprimidos recubiertos **4 mg**Ondanvita ~~8 mg~~ comprimidos recubiertos **8 mg****2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Ondanvita ~~4 mg~~ comprimidos recubiertos **4 mg**: Cada comprimido contiene: ~~4 mg de Ondansetrón~~ (como ~~hidrocloruro~~ **clorhidrato** dihidrato)... **4 mg**. Excipientes: Lactosa ~~monohidrato anhidra~~, Celulosa Microcristalina, Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de Titanio, ~~Hidroxipropilcelulosa~~ **hiprolosa**, Propilen Glicol, Monooleato de Sorbitan, Acido sórbico, Vainillina, **colorante D&C Amarillo N°10** Quinolina, **c.s.**

Ondanvita ~~8 mg~~ comprimidos recubiertos **8 mg**: Cada comprimido contiene: ~~8 mg de Ondansetrón~~ (como ~~hidrocloruro~~ **clorhidrato** dihidrato)... **8 mg**. Excipientes: Lactosa ~~monohidrato anhidra~~, Celulosa Microcristalina, Almidón pregelatinizado, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dioxido de Titanio, ~~Hidroxipropilcelulosa~~ **hiprolosa**, Propilen Glicol, Monooleato de Sorbitan, Acido sórbico, Vainillina, **colorante D&C Amarillo N°10** Quinolina, **c.s.**

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Ondanvita 8mg: Comprimidos recubiertos Redondos, biconvexos de color amarillo pálido con la marca "42" en uno de sus lados.

Ondanvita 4mg: Comprimidos recubiertos Redondos, biconvexos de color amarillo pálido con la marca "41" en uno de sus lados.

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1 Indicaciones terapéuticas****Adultos**

Quimioterapia y radioterapia emetógenas

Ondanvita (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.

**Población pediátrica**

Ondanvita (ondansetrón) está indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños a partir de 6 meses, y para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en niños a partir de 1 mes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

**4.2 Posología y forma de administración**Posología

Ondanvitaes comprimidos se administran por vía oral.

**Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia (CINV y RINV)**

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer, varía de acuerdo con las dosis y combinaciones de los regímenes quimioterápicos y radioterápicos usados. La elección de la pauta posológica debe ser determinada por la gravedad de la emesis.

AdultosQuimioterapia y radioterapia emetógenas

Se recomienda administrar 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 contra la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas, continuar administrando Ondanvitaes por vía oral, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

*Quimioterapia altamente emetógena (por ejemplo, con cisplatino a dosis altas)*

En pacientes tratados con quimioterapia altamente emetógena se recomienda administrar Ondanvitaes por vía intravenosa.

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

Población pediátrica

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños  $\geq 6$  meses y adolescentes

La dosis para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en base a la superficie corporal o al peso – ver a continuación. Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

*Cálculo de dosis por superficie corporal:*

Ondanvitaes debe administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia como una dosis única intravenosa de 5 mg/m<sup>2</sup>. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días (ver a continuación la Tabla 1). La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

**Tabla 1: Dosis por superficie corporal, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia**  
**- Niños  $\geq$  6 meses y adolescentes**

Superficie	Día 1 <sup>(a, b)</sup>	Días 2-6 <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> vía intravenosa Más 2 mg vía oral después de 12 horas	2 mg vía oral cada 12 horas <sup>(c)</sup>
$\geq$ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> vía intravenosa Más 4 mg vía oral después de 12 horas	4 mg vía oral, cada 12 horas <sup>(c)</sup>

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

b. La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

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

**Cálculo de dosis por peso corporal:**

Si la dosis se calcula en base al peso, los resultados en la dosis total diaria son mayores que si se calcula en base a la superficie corporal (ver secciones 4.4 y 5.1).

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

Deben administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas. La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

La dosis oral puede comenzar 12 horas después y puede continuarse hasta 5 días (ver a continuación la Tabla 2).

**Tabla 2: Dosis por peso, para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (Niños  $\geq$  6 meses y adolescentes)**

Peso	Día 1 <sup>(a, b)</sup>	Días 2-6 <sup>(b)</sup>
$\leq$ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	2 mg vía oral cada 12 horas <sup>(c)</sup>
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg cada 4 horas	4 mg vía oral cada 12 horas <sup>(c)</sup>

a. La dosis intravenosa no debe exceder de 8 mg.

b. La dosis diaria total no debe exceder la dosis de adultos de 32 mg.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con disfunción moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

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

**Náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO)**Adultos

Para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios, la dosis oral recomendada es de 16 mg administrados una hora antes de la anestesia.

Para el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios establecidos se recomienda la administración de ondansetrón inyectable (ver ficha técnica de Ondanvitaes solución inyectable).

Población pediátrica

*Náuseas y vómitos postoperatorios en niños  $\geq 1$  mes y adolescentes*

No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral para la prevención o el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios; se recomienda una inyección lenta por vía intravenosa (ver ficha técnica de Ondanvitaes solución inyectable).

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento de ondansetrón está significativamente reducido y la semivida sérica significativamente prolongada en sujetos con disfunción moderada o grave de la función hepática. En tales pacientes no deberá excederse una dosis diaria total de 8 mg por vía intravenosa u oral.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína/debrisoquina

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

Modo de administración

Los comprimidos se tragan enteros con un poco de agua.

**4.3      Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a ondansetrón o a cualquier otro antagonista de los receptores 5HT<sub>3</sub> (por ej.: granisetron, dolasetron) o a alguno de los excipientes.

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

**4.4      Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Al igual que con otros antagonistas de la 5-HT<sub>3</sub>, 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 mono amino oxidasas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación 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 y 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, los que por lo general se resuelven 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 más larga o que tengan metabolitos activos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

**El síndrome serotoninérgico puede conducir a pérdida de la conciencia, coma y muerte. Si desde el punto de vista clínico fuese necesario el uso concomitante de este medicamento con otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda vigilar adecuadamente a estos pacientes e informarles acerca del riesgo.**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han presentado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores 5TH3.

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

**En muy raras ocasiones y casi siempre cuando se administra Ondansetrón vía intravenosa, se han producido comunicaciones de cambios en el ECG, incluyendo una prolongación del intervalo QT.**

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver sección 5.1). Por otro lado, se han notificado casos postcomercialización de Torsade de Pointes en pacientes que tomaron ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón debe ser administrado con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluyendo pacientes con alteraciones electrolíticas, fallo cardíaco congestivo, bradiarritmias o pacientes que estén tomando otros fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT o alteraciones electrolíticas.

Se debe corregir la hipocalcemia y la hipomagnesemia antes de la administración de ondansetrón.

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.

En pacientes que se han sometido a una adenoamigdalectomía, la prevención de náuseas y vómitos con ondansetrón podría enmascarar una hemorragia oculta. Por ello, dichos pacientes deben ser monitorizados con cuidado tras recibir ondansetrón.

*Población pediátrica*

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

Vómitos y náuseas inducidas por quimioterapia: Cuando se calcula la dosis en mg/kg de peso corporal y se administran tres dosis a intervalos de 4 horas, la dosis diaria total será más alta que si se administra una dosis única de 5 mg/m<sup>2</sup> seguida de una dosis oral. No se ha investigado en ensayos clínicos la eficacia comparativa de estos dos regímenes posológicos. La comparación entre ensayos indica una eficacia similar de ambos regímenes – ver sección 5.1.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

Información importante sobre alguno de los excipientes de este medicamento:

Ondanvitaes comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**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-HT<sub>3</sub> y otros medicamentos serotoninérgicos, entre los que se encuentran numerosos antidepresivos y algunos analgésicos opioides y antimigrañosos (Ver advertencias y precauciones)**

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, tiopental o propofol.

Ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Debido a la gran cantidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar ondansetrón, la inhibición o actividad reducida de un enzima (por ejemplo, la deficiencia genética de CYP2D6) es normalmente compensada por otras enzimas y debe dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en el aclaramiento global de ondansetrón o en los requisitos de dosificación.

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

*Apomorfina*

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

*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 uso de ondansetrón con fármacos que prolongan el intervalo QT puede provocar una prolongación adicional del intervalo QT. El uso concomitante de ondansetrón con fármacos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

cardiotóxicos (por ej. antraciclinas) puede aumentar el riesgo de arritmias (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### *Embarazo*

No se ha determinado la seguridad del uso de ondansetrón en el embarazo humano. 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.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

**Trastorno del sistema nervioso: Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico, especialmente en casos de sobredosis o con el uso asociado de otros medicamentos serotoninérgicos.**

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 ( $< 1/10.000$ ).

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.

##### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: reacciones de hipersensibilidad inmediata, algunas veces graves, incluyendo anafilaxia.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

Puede producir sensibilidad cruzada con otros antagonistas selectivos 5-HT<sub>3</sub>.

**Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: cefalea.

Poco frecuentes: convulsiones, trastornos del movimiento (incluyendo reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculogíras y discinesia)(1)

Raras: vértigo durante una administración intravenosa rápida de ondansetrón

**Trastornos oculares**

Raras: alteraciones visuales transitorias (por ej. Visión borrosa) principalmente durante la administración intravenosa.

Muy raras: ceguera transitoria, principalmente durante la administración intravenosa (2).

**Trastornos cardíacos**

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

Raras: prolongación del intervalo 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: estreñimiento.

**Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes: aumentos asintomáticos en las pruebas de función hepática (3).

(1) Observado sin que hubiera evidencia concluyente de secuelas clínicas persistentes.

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

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

**Población pediátrica**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

**4.9 Sobredosis***Síntomas y signos*

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

Ondansetrón prolonga el intervalo QT de forma dosis dependiente. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento del electrocardiograma.

*Tratamiento*

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 Ondanvitaе.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos - Antagonistas de receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>). Código ATC: A04AA01.

*Mecanismo de acción*

Ondanvitaе (ondansetrón), es un antagonista potente y altamente selectivo de los receptores 5HT<sub>3</sub>. 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 5HT<sub>3</sub> 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 5HT<sub>3</sub> sobre las neuronas situadas tanto en el Sistema Nervioso Central como en el Periférico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg**

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### *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 se alcanzan aproximadamente a las 1,5 horas de la administración de la dosis. Con respecto a dosis superiores a 8 mg, el incremento que se produce en la exposición sistémica del ondansetrón con relación a la dosis supera la proporcionalidad; esto puede reflejar una cierta reducción en el metabolismo de primer paso al administrarse dosis orales más altas.

La biodisponibilidad media en hombres sanos, tras la administración de un comprimido de 8 mg, es aproximadamente del 55 % al 60 %.

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

### *Distribución*

La disposición de ondansetrón después de ser administrado por vías oral, intramuscular e intravenosa es similar, con una semivida de eliminación de unas 3 horas y un volumen de distribución en equilibrio de unos 140 litros. La exposición sistémica alcanzada tras la administración de ondansetrón por las vías intramuscular e intravenosa es equivalente. Ondansetrón no se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (70-76 %).

### *Eliminación*

Ondansetrón se elimina de la circulación sistémica predominantemente por metabolismo hepático a través de múltiples rutas enzimáticas. Menos del 5% de la dosis absorbida se excreta en la orina en forma inalterada. La ausencia de la enzima CYP2D6 (polimorfismo de debrisoquina) no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de ondansetrón. Las propiedades farmacocinéticas de ondansetrón no se ven alteradas con la administración repetida.

### *Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años)*

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 4 meses (n=19) sometidos a una intervención quirúrgica, el aclaramiento normalizado a su peso fue aproximadamente un 30 % más lento que en pacientes entre 5 y 24 meses (n = 22) pero comparable a los pacientes de 3 a 12 años. La semivida que se comunicó en la población de pacientes de 1 a 4 meses fue de una media de 6,7 horas, comparada con 2,9 horas en pacientes de 5 a 24 meses y de 3 a 12 años. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos en la población de pacientes de 1 a 4 meses pueden explicarse en parte por el mayor porcentaje de agua corporal total en neonatos y lactantes y un mayor volumen de distribución para fármacos solubles en agua, como ondansetrón.

En pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 3 y 12 años y sometidos a una intervención quirúrgica electiva con anestesia general, se redujeron los valores absolutos del

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg

Tras la quimioterapia, ambos grupos recibieron 4 mg de ondansetrón en jarabe dos veces al día durante 2 días. No hubo diferencias en la incidencia o naturaleza de las reacciones adversas entre los dos grupos de tratamiento.

Se evaluó la eficacia de ondansetrón en 75 niños de edades entre 6 y 48 meses en un ensayo abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A40320). Todos los niños recibieron tres dosis intravenosas de 0,15 mg/kg de ondansetrón, administrado 30 minutos antes de comenzar el tratamiento con quimioterapia y a las 4 horas y 8 horas después de la primera dosis. Se alcanzó el control total de la emesis en el 56% de los pacientes.

En otro ensayo clínico abierto, no comparativo, de un solo brazo (S3A239) se evaluó la eficacia de una dosis intravenosa de 0,15 mg/kg de ondansetrón seguida de dos dosis orales de 4 mg de ondansetrón para niños menores de 12 años y 8 mg para niños  $\geq 12$  años (número total de niños n=28). El control total de la emesis se alcanzó en el 42 % de los pacientes.

#### Náuseas y vómitos postoperatorios

Se evaluó la eficacia de una dosis única de ondansetrón en la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, en 670 niños de edades entre 1 y 24 meses (edad post-fecundación  $\geq 44$  semanas, peso  $\geq 3$  kg). Los pacientes incluidos estaban programados para ser sometidos a cirugía bajo anestesia general y tenían un estado  $\leq$  III según la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists). Se administró una dosis única de 0,1 mg/kg de ondansetrón en los cinco minutos siguientes a la inducción de la anestesia. La proporción de pacientes que experimentó al menos un episodio de vómitos durante el periodo de evaluación de 24 horas (ITT) fue mayor en el grupo de pacientes con placebo que para los pacientes que recibieron ondansetrón (28 % vs. 11 %;  $p < 0,0001$ ).

Se han realizado cuatro estudios doble-ciego, controlados por placebo en 1.469 pacientes, (niños y niñas de 2 a 12 años) sometidos a anestesia general. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis única de ondansetrón intravenoso (0,1 mg/kg en pacientes pediátricos de 40 kg de peso o menos; 4 mg en pacientes pediátricos de más de 40 kg de peso; número de pacientes = 735) o a placebo (número de pacientes = 734). El fármaco de estudio se administró durante al menos 30 segundos, inmediatamente antes o tras la inducción de la anestesia. Ondansetrón fue significativamente más eficaz en la prevención de náuseas y vómitos que el placebo. Los resultados de estos estudios se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Prevención y tratamiento de NVPO en pacientes pediátricos –Respuesta al tratamiento

Estudio	Variable	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	no náusea	64	51	0,004
S3GT11	no emesis	60	47	0,004

a las 24 horas

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg

aclaramiento y del volumen de distribución de ondansetrón, en comparación con los valores de pacientes adultos. Ambos parámetros aumentaron siguiendo una moda lineal con el peso y hasta los 12 años de edad, los valores se fueron aproximando a los de adultos jóvenes. Cuando los valores de aclaramiento y volumen de distribución se normalizaron por peso corporal, los valores de estos parámetros fueron similares entre los diferentes grupos de edad. El empleo de una dosis en función del peso compensa estos cambios relacionados con la edad y resulta eficaz en la normalización de la exposición sistémica en pacientes pediátricos. Se realizó un análisis farmacocinético de la población tras la administración intravenosa de ondansetrón en 428 personas (pacientes con cáncer, pacientes sometidos a cirugía y voluntarios sanos) de edades comprendidas entre 1 mes y 44 años. Basándose en este análisis, la exposición sistémica (AUC) de ondansetrón tras la administración oral o intravenosa en niños y adolescentes fue comparable a la de adultos, con la excepción de lactantes de 1 a 4 meses. El volumen de distribución se relacionó con la edad y fue menor en adultos que en lactantes y niños. El aclaramiento se relacionó con el peso pero no con la edad, a excepción de lactantes de 1 a 4 meses. Es difícil concluir si hubo una reducción adicional en el aclaramiento relacionado con la edad en lactantes de 1 a 4 meses o simplemente es inherente a la variabilidad debida al bajo número de personas estudiadas en este grupo de edad. Debido a que los pacientes menores de 6 meses sólo recibirán una dosis única en náuseas y vómitos postoperatorios, no se espera que un aclaramiento disminuido sea clínicamente relevante.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Género*

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 15 – 60 ml/min), tanto el aclaramiento sistémico como el volumen de distribución están reducidos, causando un ligero, aunque clínicamente poco significativo, aumento de la semivida de eliminación (5,4 horas). Un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia renal grave sometidos regularmente a hemodiálisis (evaluados en el periodo entre diálisis), mostró que la farmacocinética de ondansetrón era esencialmente la misma tras la administración intravenosa.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

### ~~5.3 Datos preclínicos sobre seguridad~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ONDANVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 8 mg

~~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. En un estudio con canales iónicos cardíacos humanos clonados, se ha observado que ondansetrón a concentraciones clínicamente relevantes, puede afectar a la repolarización cardíaca por medio del bloqueo de los canales de potasio HERG. En un estudio sobre el intervalo QT en voluntarios sanos, se observó que ondansetrón prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente (ver sección 5.1 Prolongación del intervalo QT).~~

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa ~~monohidratada anhidra~~

Celulosa microcristalina ~~(E460)~~

Almidón ~~de maíz~~ pregelatinizado

Estearato de magnesio ~~(E470B)~~

Cubierta pelicular: Recubrimiento:

Hipromelosa ~~(E464)~~

Dióxido de titanio ~~(E 171)~~

Óxido de hierro amarillo ~~(E 172)~~

Hiprolosa, propilenglicol, monooleato de sorbitan, ácido sórbico, vainillina, colorante D&C amarillo N°10 Quinolina.

### 6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

### 6.3 Periodo de validez

\* 3 años.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

No deben conservarse a temperaturas superiores a 25°C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL