

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté équivalent à 2 mg d'ondansétron.

Chaque ampoule de 2 ml de solution contient du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté équivalent à 4 mg d'ondansétron.

Chaque ampoule de 4 ml de solution contient du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté équivalent à 8 mg d'ondansétron.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque ml de solution contient 3,52 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion (sol. inj./perf.).

Solution limpide, incolore, sans particules visibles.

Osmolalité 270-310 mOsmol/kg

pH de la solution 3,0 □ 4,0

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

L'ondansétron est indiqué pour la prise en charge des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie ainsi que pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de plus de 6 mois et les adolescents, l'ondansétron est indiqué pour la prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

Chez les enfants âgés de plus de 1 mois et les adolescents, l'ondansétron est indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le potentiel émétisant des substances cytostatiques ou de la radiothérapie varie en fonction de la dose administrée et du schéma thérapeutique. Le choix du schéma posologique doit être déterminé par la sévérité du risque émétisant.

Une présentation de l'ondansétron est également disponible pour une administration par voie orale et permet un ajustement posologique individuel. Pour l'administration par voie orale, veuillez consulter l'information produit correspondante.

Adultes

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie

La dose recommandée est de 8 mg d'ondansétron injectés par voie intraveineuse (i.v.) ou intramusculaire (i.m.) immédiatement avant la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Dans le cas d'une chimiothérapie très émétisante, une dose initiale maximale de 16 mg peut être administrée en perfusion intraveineuse d'au moins 15 minutes.

Il ne faut pas administrer une dose supérieure à 16 mg en raison de l'augmentation dose-dépendante du risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

L'efficacité de l'ondansétron dans le contexte d'une chimiothérapie très émétisante peut être renforcée par l'administration complémentaire d'une dose unique de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone avant la chimiothérapie.

Les doses intraveineuses supérieures à 8 mg et inférieures ou égales à la dose maximale de 16 mg doivent être diluées dans 50-100 ml d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose de 50 mg/ml (5%) ou une autre solution pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et la perfusion doit durer au moins 15 minutes.

Il n'est pas nécessaire de diluer les doses d'ondansétron de 8 mg ou moins et elles doivent être administrées sous forme d'injection intramusculaire lente ou de perfusion intraveineuse d'au moins 30 secondes.

La dose initiale d'ondansétron peut être suivie de deux injections supplémentaires de 8 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire à 2 à 4 heures d'intervalle ou par perfusion continue de 1 mg/heure sur une durée maximale de 24 heures.

Pour prévenir les vomissements prolongés ou retardés se produisant après les 24 premières heures, la prise d'ondansétron par voie orale est recommandée.

La dose journalière totale ne doit pas dépasser 32 mg chez l'adulte.

Nausées et vomissements postopératoires

Pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires, la dose recommandée est une dose unique de 4 mg d'ondansétron, administrée par injection intramusculaire ou intraveineuse lente à l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et vomissements postopératoires, la dose recommandée est une dose unique de 4 mg d'ondansétron, administrée par injection intramusculaire ou intraveineuse lente.

Population pédiatrique

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants âgés de plus de 6 mois et les adolescents de moins de 17 ans

Le calcul de la dose peut être basé sur la surface corporelle ou le poids corporel. Dans les études cliniques pédiatriques, l'ondansétron a été administré par perfusion intraveineuse, dilué dans 25 à 50 ml de chlorure de sodium ou autre liquide de perfusion compatible (voir rubrique 6.6). La perfusion ne doit pas durer moins de 15 minutes.

Posologie sur la base de la surface corporelle

Une dose unique de 5 mg/m² d'ondansétron doit être administrée par voie intraveineuse immédiatement avant la chimiothérapie. La dose intraveineuse ne doit pas dépasser 8 mg. Un relais

par la voie orale peut débuter douze heures plus tard et pourra être poursuivi pendant 5 jours (Tableau 1). Il est impératif de ne pas dépasser la dose adulte.

Tableau 1 Posologie sur la base de la surface corporelle pour les enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans

Surface corporelle	Jour 1	Jours 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. et 2 mg par voie orale* après 12 heures	2 mg par voie orale* toutes les 12 heures
≥ 0,6 m ² à ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. et 4 mg par voie orale* après 12 heures	4 mg par voie orale* toutes les 12 heures
< 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. ou 8 mg i.v. et 8 mg par voie orale* après 12 heures	8 mg par voie orale* toutes les 12 heures

* Utiliser une forme orale disponible appropriée (par exemple, sirop, solution buvable, comprimés)

Posologie sur la base du poids corporel

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg. Cette dose intraveineuse ne doit pas dépasser 8 mg. Le 1^{er} jour, deux autres doses intraveineuses peuvent être administrées à intervalles de 4 heures. Un relais par voie orale peut débuter 12 heures plus tard et pourra être poursuivi jusqu'à 5 jours (voir Tableau 2). Il est impératif de ne pas dépasser la dose adulte.

Tableau 2 Posologie sur la base du poids corporel pour les enfants et adolescents âgés de 6 mois à 17 ans

Poids corporel	Jour 1	Jours 2-6
≤ 10 kg	Max. 3 doses de 0,15 mg/kg i.v. toutes les 4 heures	2 mg par voie orale* toutes les 12 heures
> 10 kg	Max. 3 doses de 0,15 mg/kg i.v. toutes les 4 heures	4 mg par voie orale* toutes les 12 heures

* Utiliser une forme orale disponible appropriée (par exemple, sirop, solution buvable, comprimés)

Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants et les adolescents âgés de 1 mois à 17 ans

Pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires chez les patients pédiatriques ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique d'ondansétron peut être administrée par injection intraveineuse lente (pendant au moins 30 secondes) à la dose de 0,1 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 4 mg), que ce soit avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie ou après l'intervention.

Pour le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez des patients pédiatriques, la dose d'ondansétron recommandée est de 0,1 mg/kg (jusqu'à une dose maximale de 4 mg), administrée par une injection intraveineuse lente.

Personnes âgées de plus de 65 ans

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie

Chez les patients âgés d'au moins 65 ans, toutes les doses intraveineuses doivent être diluées puis administrées par perfusion de 15 minutes. Si une administration répétée est nécessaire, un intervalle d'au moins 4 heures doit être respecté.

Chez les patients âgés de 65 à 74 ans, la dose initiale de 8 mg ou de 16 mg peut être administrée par perfusion de 15 minutes. Elle peut être suivie de 2 doses de 8 mg administrées en perfusion d'au moins 15 minutes et à au moins 4 heures d'intervalle.

Chez les patients âgés 75 ans et plus, la dose initiale d'ondansétron, administrée en perfusion d'au moins 15 minutes, ne doit pas dépasser 8 mg. Elle peut être suivie de 2 autres doses de 8 mg administrées en perfusion d'au moins 15 minutes et à au moins 4 heures d'intervalle (voir rubrique 5.2).

Nausées et vomissements postopératoires

Les données sur l'utilisation de l'ondansétron pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez le sujet âgé sont limitées. Cependant, l'ondansétron est bien toléré chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Patients insuffisants hépatiques

La clairance de l'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique est significativement prolongée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg chez ces patients.

Patients insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.

Patients métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine

La demi-vie d'élimination de l'ondansétron n'est pas modifiée chez les patients considérés comme des métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. Par conséquent, une administration répétée aboutira à des valeurs d'exposition au médicament similaires à celles de la population générale. Aucune adaptation de la dose journalière ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire chez ce type de patients.

Compatibilité avec d'autres médicaments

L'ondansétron peut être administré par perfusion intraveineuse (1 mg/heure). Bien que l'ondansétron ne doive pas être mélangé à d'autres médicaments à perfuser, les substances actives suivantes peuvent être administrées via le connecteur en Y du kit d'administration à des concentrations d'ondansétron de 16 à 160 µg/ml (par exemple, 8 mg/500 ml et 8 mg/50 ml, respectivement).

- ❑ **Cisplatine** : administration possible à des concentrations n'excédant pas 0,48 mg/ml (p. ex. 240 mg dans 500 ml) sur 1 à 8 heures.
- ❑ **5-Fluorouracile** : administration possible à des concentrations n'excédant pas 0,8 mg/ml (p. ex. 2,4 g dans 3 litres ou 400 mg dans 500 ml) à un débit d'au moins 20 ml/heure (500 ml/24 heures). Des concentrations plus élevées de 5-fluorouracile peuvent provoquer une précipitation de l'ondansétron. Les perfusions de 5-fluorouracile peuvent contenir jusqu'à 0,045% de chlorure de magnésium en addition des autres excipients compatibles.
- ❑ **Carboplatine** : à des concentrations allant de 0,18 mg/ml à 9,9 mg/ml (c'est-à-dire 90 mg dans 500 ml à 990 mg dans 100 ml), administrées sur une période de 10 minutes à une heure.
- ❑ **Etoposide** : à des concentrations allant de 0,144 mg/ml à 0,25 mg/ml (c'est-à-dire 72 mg dans 500 ml à 250 mg dans 1000 ml), administrées sur une période de 30 minutes à une heure.
- ❑ **Ceftazidime** : à des doses de 250 mg à 2 000 mg reconstituées dans de l'eau pour préparations injectables selon les recommandations du fabricant (c'est-à-dire 2,5 ml pour 250 mg et 10 ml pour 2 g de ceftazidime) et administrées en bolus i.v. pendant environ 5 minutes.
- ❑ **Cyclophosphamide** : à des doses de 100 mg à 1 g reconstituées dans de l'eau pour préparations injectables (5 ml pour 100 mg de cyclophosphamide selon les recommandations du fabricant et administrées en bolus i.v. pendant environ 5 minutes).
- ❑ **Doxorubicine** : à des doses de 10 à 100 mg reconstituées avec de l'eau pour préparations injectables, 5 ml pour 10 mg de doxorubicine selon les recommandations du fabricant et administrées en bolus i.v. pendant environ 5 minutes.
- ❑ **Phosphate sodique de dexaméthasone** : il est possible d'administrer examéthasone 20 mg (phosphate sodique) en injection intraveineuse lente pendant 2-5 minutes via le connecteur en Y d'un kit de perfusion délivrant des doses d'ondansétron de 8 mg ou 16 mg, diluées dans 50-100 ml

d'un liquide de perfusion compatible pendant environ 15 minutes. La compatibilité entre le phosphate sodique de dexaméthasone et l'ondansétron a été démontrée en ce qui concerne la délivrance de ces médicaments via le même kit d'administration, donnant lieu à des concentrations de l'ordre de 32 µg/ml à 2,5 mg/ml pour le phosphate sodique de dexaméthasone et de 8 µg/ml à 1 mg/ml pour l'ondansétron.

Mode d'administration

Voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ondansétron Kalceks peut être administré en injection intraveineuse lente ou en perfusion intraveineuse lente ou en injection intramusculaire.

Pour des instructions sur la dilution du médicament avant son administration et sur les solutions compatibles, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Des cas d'hypotension sévère et de perte de connaissance ont été rapportés lors d'une administration concomitante d'ondansétron et de chlorhydrate d'apomorphine. Une utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui ont manifesté une hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT₃.

Si des difficultés respiratoires apparaissent, elles doivent être traitées de manière symptomatique et surveillées avec soin par le personnel médical car des difficultés respiratoires peuvent être le signe de réactions d'hypersensibilité.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de manière dose-dépendante (voir rubrique 5.1). De plus, des cas de *torsades de pointes* ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par ondansétron. L'utilisation de l'ondansétron n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients susceptibles de développer ou ayant un allongement de l'intervalle QT, y compris chez les patients présentant des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des brady-arythmies ou les patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques.

Des cas d'ischémie myocardique ont été signalés chez des patients traités par l'ondansétron. Chez certains patients, en particulier en cas d'administration par voie intraveineuse, des symptômes sont apparus immédiatement après l'administration d'ondansétron. Les patients doivent être alertés des signes et symptômes d'ischémie myocardique.

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'ondansétron. L'ondansétron doit être administré avec prudence à des patients souffrant d'arythmie ou de troubles de la conduction cardiaque et à des patients traités par des anti-arythmiques ou des bêtabloquants ainsi que les patients présentant un déséquilibre électrolytique important.

Des cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits à la suite de l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant par ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance adéquate du patient est conseillée.

L'ondansétron pouvant ralentir le transit intestinal, la prudence s'impose pour les patients présentant des troubles de la motilité intestinale (ou d'une occlusion intestinale). Le transit intestinal de ces patients doit faire l'objet d'une surveillance attentive.

Chez des patients subissant une chirurgie adénotonsillaire, la prévention des nausées et des vomissements par administration d'ondansétron peut masquer un saignement occulte. Pour cette raison, ces patients doivent être surveillés attentivement après l'administration d'ondansétron.

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents de chimiothérapie hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés en raison des risques d'altération de la fonction hépatique.

Excipients

Ce médicament contient 3,52 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,18% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandée par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Il n'a pas été démontré que l'ondansétron induit ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments avec lesquels il est couramment co-administré. Des études spécifiques montrent l'absence d'interactions lorsque l'ondansétron est administré avec de l'alcool, du témazépam, du furosémide, de l'alfentanil, du tramadol, de la morphine, de la lidocaïne, du thiopental ou du propofol.

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques du cytochrome P450 (CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2). Étant donné qu'un grand nombre d'enzymes hépatiques sont impliquées dans la dégradation de l'ondansétron, le risque d'interactions métaboliques compétitives est faible et l'inhibition enzymatique ou l'activité réduite des systèmes enzymatiques (la variante génétique CYP2D6, par exemple) est compensées par d'autres systèmes enzymatiques impliqués. Par conséquent, même dans ces cas, la clairance globale de l'ondansétron reste presque inchangée.

La prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'ondansétron avec des médicaments allongeant l'intervalle QT et/ou pouvant entraîner des anomalies électrolytiques. L'utilisation d'ondansétron avec des médicaments prolongeant l'intervalle QT peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments cardiotoxiques (par exemple les anthracyclines (comme la doxorubicine, la daunorubicine) ou le trastuzumab), les antibiotiques (comme l'érythromycine), les antifongiques (comme le kétoconazole), les antiarythmiques (comme l'amiodarone) et les bêta-bloquants (comme l'aténolol ou le timolol)) peuvent augmenter le risque d'arythmie (voir rubrique 4.4).

Apomorphine

Des cas d'hypotension sévère et de perte de conscience ont été rapportés lorsque l'ondansétron est administré avec du chlorhydrate d'apomorphine. Une utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Phénytoïne, carbamazépine et rifampicine

Chez les patients traités par des inducteurs puissants du CYP3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine ou rifampicine), la clairance orale de l'ondansétron a augmenté et les concentrations sanguines de l'ondansétron ont diminué.

Médicaments sérotoninergiques (p. ex. ISRS et IRSNa)

Des cas de syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés à la suite de l'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) (voir rubrique 4.4).

Tramadol

Deux petites études d'interactions indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur la base de l'expérience acquise en matière d'études épidémiologiques chez l'homme, l'ondansétron est présumé provoquer des malformations orofaciales au cours du premier trimestre de la grossesse.

Dans une étude de cohorte comprenant 1,8 million de femmes enceintes, l'utilisation d'ondansétron pendant le premier trimestre a été associée à un risque accru de fentes labio-maxillo-palatines (3 cas supplémentaires pour 10 000 femmes traitées; risque relatif ajusté, 1,24, (IC à 95% 1,03-1,48)).

Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques révèlent des résultats contradictoires. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

L'ondansétron ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ondansétron est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données sur l'influence de l'ondansétron sur l'enfant allaité ou sur la production du lait maternel. Toutefois, il a été démontré que l'ondansétron est excrété dans le lait animal des femelles qui allaitent (rates). Il est donc recommandé d'interrompre l'allaitement avant de prendre le traitement par ondansétron.

Fertilité

L'ondansétron n'a aucun effet sur la fertilité.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager le recours à un moyen de contraception.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ondansétron Kalceks n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Selon les résultats des tests psychomoteurs, l'ondansétron n'altère pas la performance et n'entraîne pas de sédation. Aucun effet préjudiciable pour ces activités n'est attendu compte tenu de la pharmacologie de l'ondansétron.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (selon la base de données MedDRA) et par fréquence (tous les événements signalés). Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), très rare ($< 1/10,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les réactions indésirables très fréquentes, fréquentes et peu fréquentes ont généralement été déterminées à partir des données des études cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo a été prise en compte. Les réactions indésirables rares et très rares ont généralement été déterminées à partir des données spontanées de déclaration des effets indésirables.

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron.

Affections du système immunitaire

Rare : réactions immédiates d'hypersensibilité, quelquefois sévères, incluant des réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Peu fréquent : des cas de crises d'épilepsie, de mouvements anormaux (y compris des symptômes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies) ont été observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes.

Rare: étourdissements, principalement au cours d'une administration i.v. trop rapide.

Affections oculaires

Rare : troubles visuels transitoires (p. ex. vision floue), principalement au cours d'une administration i.v. trop rapide.

Très rare : cécité transitoire, principalement au cours d'une administration i.v. trop rapide.

La majorité des cas de cécité se sont résolus dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu une chimiothérapie incluant du cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire étaient d'origine corticale.

Affections cardiaques

Peu fréquent : douleurs thoraciques avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie et arythmies.

Rare: allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes).

Fréquence indéterminée : ischémie myocardique (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Fréquent : sensation de chaleur ou bouffées de chaleur.

Peu fréquent : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : hoquet.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation.

Fréquence indéterminée : sécheresse buccale.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentations asymptomatiques des anomalies de la fonction hépatique. Ces événements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : rougeur congestive.

Très rare: éruptions cutanées toxiques de type nécrolyse épidermique toxique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : irritation locale après administration intraveineuse.

Population pédiatrique

Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles. Cependant, en cas de surdosage accidentel, les symptômes d'intoxication suivants sont possibles : troubles visuels, constipation sévère, hypotension et épisode vaso-vagal avec bloc auriculo-ventriculaire transitoire de second degré. Dans tous les cas, les événements se sont résolus complètement.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Un contrôle de l'ECG est recommandé en cas de surdosage.

Population pédiatrique

Des cas pédiatriques compatibles avec un syndrome sérotoninergique ont été rapportés après un surdosage accidentel en ondansétron par voie orale (ingestion estimée supérieure à 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. En cas de suspicion de surdosage, une thérapie symptomatique et d'appoint appropriée sera instaurée.

Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction de l'état clinique ou des recommandations des centres antipoison, lorsqu'elles sont disponibles.

Il n'est pas recommandé d'utiliser du sirop d'ipéca pour traiter un surdosage d'ondansétron car les patients sont peu susceptibles de répondre au traitement en raison de l'action antiémétique de l'ondansétron lui-même.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5HT₃),
Code ATC : A04AA01

Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste sélectif puissant des récepteurs 5HT₃. On ne connaît pas son mécanisme d'action précis concernant le contrôle des nausées et des vomissements.

Les agents de chimiothérapie aux effets cytotoxiques et la radiothérapie peuvent provoquer la libération de 5HT (sérotonine) dans l'intestin grêle et initier un réflexe émétique en activant les fibres vagues afférentes via les récepteurs 5HT₃. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe. L'activation des fibres vagues afférentes peut aussi déclencher la libération de 5HT (sérotonine) dans la *l'area postrema*, qui intensifie la stimulation du vomissement par des mécanismes centraux. Par conséquent, l'action de l'ondansétron dans la prise en charge des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie est probablement due à l'antagonisme compétitif des récepteurs 5HT₃ sur les neurones localisés dans les systèmes nerveux périphérique et central.

On ne connaît pas le mécanisme d'action dans le cadre des nausées et vomissements postopératoires, mais on suppose qu'il est similaire à celui intervenant pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

Effets pharmacodynamiques

L'ondansétron ne modifie pas les concentrations plasmatiques de prolactine.

Allongement de l'intervalle QT

Une étude croisée, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo et contrôle positif (moxifloxacine), a évalué l'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QT chez 58 adultes sains, de sexe féminin et masculin.

Des doses d'ondansétron de 8 mg et 32 mg, administrées par voie intraveineuse sur 15 minutes ont été utilisées. A la plus forte dose testée de 32 mg, la différence moyenne maximale du QTcF (limite supérieure de l'IC à 90%) observée par rapport au placebo était de 19,6 (21,5) ms après ajustement par rapport aux valeurs initiales. A la plus faible dose testée de 8 mg, la différence moyenne maximale du QTcF (limite supérieure de l'IC à 90%) observée par rapport au placebo était de 5,8 (7,8) ms après ajustement par rapport aux valeurs initiales. Dans cette étude, aucune mesure de QTcF supérieure à 480 ms, ni d'allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 60 ms n'ont été observés. Les mesures électrocardiographiques des intervalles PR ou QRS n'ont pas été modifiées de manière significative au cours de l'étude.

Efficacité clinique

Population pédiatrique

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des vomissements et des nausées induits par une chimiothérapie a été évaluée dans un essai clinique randomisé en double-aveugle chez 415 patients âgés de 1 à 18 ans (S3AB3006). Les jours de chimiothérapie, les patients recevaient soit 5 mg/m² d'ondansétron intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral après 8-12 heures ou 0,45 mg/kg d'ondansétron intraveineux + placebo oral après 8-12 heures. Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron solution buvable deux fois par jour pendant 3 jours. Le taux de contrôle complet des vomissements était au minimum de 49% (5 mg/m² intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral) contre 41% (0,45 mg/kg intraveineux + placebo oral).

Un essai randomisé en double-aveugle contrôlé contre placebo (S3AB4003) chez 438 patients âgés de 1 à 17 ans a démontré un contrôle complet des vomissements chez 73% des patients lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m² associée à 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale ; chez 71% des patients lorsque l'ondansétron était administré sous forme de solution buvable à une dose de 8 mg + 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale les jours de chimiothérapie. Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron solution buvable deux fois par jour pendant 2 jours. Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des réactions indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

L'efficacité de l'ondansétron chez 75 enfants âgés de 6 à 48 mois a été étudiée dans un essai ouvert, non comparatif, à un seul bras (S3A40320). Tous les enfants ont reçu trois doses d'ondansétron de 0,15 mg/kg par voie i.v., administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, puis 4 et 8 heures après la première dose. Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 56% des patients.

Une autre étude en ouvert, non-comparative, à un seul bras (S3A239), menée auprès de 28 enfants, a étudié l'efficacité d'une dose d'ondansétron par voie i.v. de 0,15 mg/kg suivie de deux doses d'ondansétron par voie orale de 4 mg chez des enfants âgés de moins de 12 ans et 8 mg chez les enfants âgés de plus de 12 ans. Le contrôle complet des vomissements a été atteint chez 42% des patients.

Nausées et vomissements postopératoires

L'efficacité de l'ondansétron pris en dose unique dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires a été évaluée dans un essai randomisé en double-aveugle versus placebo chez 670 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge après conception \geq 44 semaines, poids \geq 3 kg (S3A40323)). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale et avaient un score ASA \leq III. Une dose unique d'ondansétron de 0,1 mg/kg a été administrée dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie. La proportion de sujets ayant eu au moins un épisode émétique pendant les 24 heures d'évaluation était supérieure pour les patients ayant reçu le placebo que pour ceux ayant reçu de l'ondansétron (28% vs. 11%, $p < 0,0001$).

Quatre études menées en double-aveugle versus placebo ont été effectuées chez 1 469 patients masculins et féminins (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit une dose i.v. unique d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques pesant 40 kg ou moins, 4 mg pour les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg ; nombre de patients = 735) , soit un placebo (nombre de patients = 734). Le médicament étudié été administré sur une durée d'au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron a été significativement plus efficace que le placebo dans la prévention des nausées et vomissements. Une synthèse des résultats de ces études est donnée dans le tableau ci-dessous.

Etude	Critère d'évaluation	Ondansétron %	Placebo %	Valeur p
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	pas de nausées	64	51	0,004
S3GT11	pas de vomissements	60	47	0,004

CR = pas d'épisodes émétiques, de traitement de secours ou sortie d'étude

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron restent inchangées après administration répétée.

Absorption

Les pics de concentrations plasmatiques de l'ordre de 30 ng/ml apparaissent environ 1,5 heure après l'administration orale d'une dose de 8 mg. Après administration d'une dose unique de 4 mg d'ondansétron par voie intraveineuse ou intramusculaire, des concentrations sanguines équivalentes sont obtenues dans les 10 minutes.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 140 litres. La liaison aux protéines plasmatiques est de 70-76%.

Biotransformation et élimination

L'ondansétron est éliminé de la circulation systémique par métabolisme hépatique via différentes voies. L'absence d'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de type débrisoquine) n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. Moins de 5% de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 à 5 heures.

Populations particulières de patients

Des différences liées au sexe ont été montrées dans le devenir de l'ondansétron ; les sujets féminins ont une vitesse et intensité d'absorption accrues après administration d'une dose orale ainsi qu'une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (ajusté selon le poids).

Enfants et adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans)

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n=19) ayant subi une chirurgie, la clairance normalisée par le poids était d'environ 30% plus lente que chez les patients âgés de 5 à 24 mois (n=22) mais comparable à celle des patients âgés de 3 à 12 ans. La demi-vie dans la population pédiatrique âgée de 1 à 4 mois était en moyenne de 6,7 heures et de 2,9 heures chez les patients âgés de 5 à

24 mois et de 3 à 12 ans. Les différences entre les paramètres pharmacocinétiques dans la population de patients âgés de 1 à 4 mois peuvent être expliquées en partie par le pourcentage supérieur de liquide corporel total chez les nouveau-nés et les nourrissons et un volume de distribution plus élevé pour les substances actives hydrosolubles telles que l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans ayant subi une chirurgie programmée avec anesthésie générale, les valeurs absolues pour la clairance et le volume de distribution de l'ondansétron étaient réduits en comparaison des valeurs des patients adultes. Ces deux paramètres augmentaient de manière linéaire avec le poids et à partir de l'âge de 12 ans, les valeurs approchaient celles des jeunes adultes. Lorsque la clairance et le volume de distribution étaient normalisés par le poids corporel, les valeurs de ces paramètres étaient similaires entre les différents groupes d'âge. L'utilisation de doses calculées en fonction du poids permet de compenser les modifications liées à l'âge et conduit à une normalisation de l'exposition systémique chez les patients pédiatriques.

Une analyse pharmacocinétique de la population a été effectuée sur 428 patients (patients souffrant de cancer, patients ayant subi une chirurgie et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans après administration intraveineuse d'ondansétron. En se basant sur cette analyse, l'exposition systémique de l'ondansétron (ASC) après administration orale ou intraveineuse chez les enfants et les adolescents était comparable à celle des adultes, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume de distribution était lié à l'âge et était plus faible chez les adultes que chez les nourrissons et les enfants. La clairance était liée au poids mais pas à l'âge à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure s'il existe une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois ou tout simplement une variabilité inhérente au faible nombre de patients étudiés dans cette tranche d'âge. Étant donné que les patients âgés de moins de 6 mois recevront seulement une dose unique en cas de nausées et vomissements postopératoires, il est peu probable qu'une clairance diminuée soit cliniquement significative.

Personnes âgées

Des études de phase I menées chez des sujets âgés sains ont montré une légère diminution de la clairance et une augmentation de la demi-vie de l'ondansétron liées à l'âge. Cependant, en raison de la grande variabilité interindividuelle, il a été constaté des chevauchements importants entre les paramètres pharmacocinétiques des sujets de moins de 65 ans) et ceux des sujets âgés de 65 ans et plus. Aucune différence n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité chez les patients cancéreux âgés de moins de 65 ans et âgés de 65 ans qui ont été inclus dans des essais cliniques portant sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique pour étayer des recommandations posologiques différentes chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

En se basant sur des modélisations plus récentes des concentrations plasmatiques de l'ondansétron et des réponses en fonction de l'exposition, un effet plus important sur l'allongement de l'intervalle QTcF est attendu chez les patients âgés de 75 ans et plus comparativement aux patients de moins de 65 ans. Des informations concernant les posologies de l'ondansétron administré par voie intraveineuse chez les patients âgés de plus de 65 ans et chez les patients âgés de plus de 75 ans sont fournies à rubrique 4.2. « Personnes âgées de plus de 65 ans »).

Patients insuffisants rénaux

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 15-60 ml/min), la clairance systémique et le volume de distribution sont réduits à la suite de l'administration intraveineuse d'ondansétron, ce qui donne lieu à une augmentation légère mais cliniquement non significative de la demi-vie d'élimination (5.4 heures). Une étude portant sur des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, soumis à une hémodialyse régulière (étude réalisée entre deux hémodialyses), a montré que la pharmacocinétique de l'ondansétron restait essentiellement inchangée après une administration intraveineuse.

Patients insuffisants hépatiques

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, la clairance systémique de l'ondansétron est notablement réduite, la demi-vie d'élimination est prolongée (15 à 32 heures) et la biodisponibilité orale est proche de 100% en raison du métabolisme pré-systémique réduit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Etudes de toxicologie de la reproduction

Les études de toxicologie de la reproduction chez des rates et des lapines n'ont pas montré d'effets délétères pour le fœtus lors de l'administration d'ondansétron pendant la période d'organogenèse, à des doses respectives environ 6 et 24 fois supérieures à la dose orale maximale de 24 mg/jour qui est recommandée pour l'homme, selon un calcul basé sur la surface corporelle.

Lors d'études sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les rates et les lapines, les animaux gravides ont reçu des doses d'ondansétron par voie orale pouvant atteindre 15 mg/kg/jour et 30 mg/kg/jour, respectivement, pendant la période d'organogenèse. A l'exception d'une légère perte pondérale des lapines, aucun effet significatif n'a été constaté chez les lapines ou sur le développement de leur progéniture. A des doses de 15 mg/kg/jour chez les rates et de 30 mg/kg/jour chez les lapines, la dose administrée à ces animaux était respectivement 6 et 24 fois supérieure à la dose orale maximale de 24 mg/jour qui est recommandée pour l'homme, selon un calcul basé sur la surface corporelle.

Lors d'études de toxicité sur le développement prénatal et postnatal, des rates gravides ont reçu des doses orales de 15 mg/kg/jour à partir du Jour 17 de gestation jusqu'au jour de la mise bas au Jour 21. A l'exception d'une légère perte pondérale des lapines, aucun effet toxique de l'ondansétron n'a été constaté chez les rates gravides ou sur le développement prénatal ou postnatal de leur progéniture, y compris sur le comportement reproductif de la génération F1 associée. A une dose de 15 mg/kg/jour chez les rates, la dose maternelle administrée était environ 24 fois supérieure à la dose orale maximale de 24 mg/jour qui est recommandée pour l'homme, selon un calcul basé sur la surface corporelle.

L'ondansétron et ses métabolites s'accumulent dans le lait des rates ; le ratio lait/plasma était de 5,2:1. Une étude sur des canaux ioniques cardiaques humains clonés a montré que l'ondansétron pouvait potentiellement affecter la repolarisation cardiaque par l'intermédiaire d'un blocage des canaux potassiques hERG à des concentrations cliniquement pertinentes. Des modifications transitoires de l'ECG ont été rapportées en clinique (voir rubriques 4.4).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide citrique monohydraté
Citrate de sodium dihydraté
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ondansétron Kalceks solution injectable/pour perfusion ne doit pas être administré dans la même seringue ou la même perfusion que d'autres médicaments.
Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après l'ouverture de l'ampoule

Une fois l'ampoule ouverte, le produit doit être utilisé immédiatement.

Durée de conservation après la dilution

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à 25 °C et à une température comprise entre 2 et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après dilution du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 2 ml ou 4 ml dans des ampoules en verre transparent à ouverture OPC (one-point cut). Les ampoules sont conditionnées dans une doublure. La doublure est placée dans un emballage extérieur.

Présentations :

5, 10 ou 25 ampoules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

A un usage unique.

La solution doit être inspectée visuellement avant utilisation. N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des signes visibles de détérioration (par exemple, particules ou décoloration).

Utiliser le produit immédiatement après l'ouverture de l'ampoule. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ondansetron Kalceks ne doit pas être autoclavé.

Peut être dilué avec les solutions suivantes pour perfusion intraveineuse :

- solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ;
- solution glucosée 50 mg/ml (5%) ;
- solution de mannitol 100 mg/ml (10%) ;
- solution de Ringer ;
- solution de chlorure de potassium 3 mg/ml (0,3%) et de solution chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ;
- solution de chlorure de potassium 3 mg/ml (0,3%) et de solution glucosée 50 mg/ml (5%) ;
- solution lactate de Ringer.

La compatibilité d'Ondansetron Kalceks a été démontrée avec des seringues en polypropylène (PP), des flacons en verre de type I, des poches de perfusion en polyéthylène (PE), en polychlorure de vinyle (PVC) et en éthylène-acétate de vinyle (EVA), ainsi que des tubulures en PVC et PE lorsqu'il est dilué avec les solutions pour perfusion mentionnées ci-dessus. La compatibilité d'Ondansetron Kalceks solution injectable/pour perfusion, sans dilution, a été démontrée avec des seringues en PP.

Compatibilité avec d'autres médicaments

L'ondansétron peut être administré par perfusion intraveineuse (1 mg/heure). Les substances pharmaceutiques suivantes peuvent être administrées via le connecteur en Y du kit d'administration à des concentrations d'ondansétron de 16 à 160 µg/ml (par exemple, 8 mg/500 ml et 8 mg/50 ml, respectivement)) (voir rubrique 4.2).

- Cisplatine
- 5-Fluorouracile
- Carboplatine
- Etoposide
- Ceftazidime
- Cyclophosphamide
- Doxorubicine
- Dexaméthasone

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettonie

Tél. : +371 67083320

E-mail : kalceks@kalceks.lv

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ampoules 2 ml: BE588222

Ampoules 4 ml: BE588231

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 12/08/2021

Date de dernière autorisation: 30/12/2025

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2024

Date d'approbation du texte : 12/2025