

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ondansetron Eugia 2 mg/ml solution injectable ou pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution injectable ou pour perfusion contient 2 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

Chaque ampoule de 2 ml contient 4 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

Chaque ampoule de 4 ml contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

Excipients à effet notable : 1 ml de solution injectable ou pour perfusion contient 3,56 mg de sodium sous forme de citrate de sodium et de chlorure de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.

Solution incolore transparente, sans particules visibles.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### Adultes

Ondansetron Eugia est indiqué pour la prise en charge des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique et une radiothérapie.

Ondansetron Eugia est indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires (NVPO).

##### Population pédiatrique

Ondansetron Eugia est indiqué dans la prise en charge des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) chez l'enfant de  $\geq 6$  mois et dans la prévention et le traitement des NVPO chez l'enfant  $\geq 1$  mois.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### **Nausées et vomissements induits par une chimiothérapie et une radiothérapie**

*Adultes* : le potentiel émétogène d'un traitement anticancéreux varie selon la posologie et les associations de chimiothérapie et de radiothérapie utilisées. La voie d'administration et la posologie d'ondansétron doivent être flexibles entre 8 et 32 mg par jour, à sélectionner comme décrites ci-dessous.

*Chimiothérapie et radiothérapie émétogènes* : chez la plupart des patients traités par une chimiothérapie ou une radiothérapie émétogène, administrer une dose de 8 mg d'ondansétron en injection intraveineuse lente (d'une durée minimale de 30 secondes) ou en injection intramusculaire, ou par des autres routes d'administration sur 15 minutes immédiatement avant le traitement. Pourtant ce produit est uniquement destiné à l'injection intraveineuse ou à la perfusion intraveineuse.

Afin de prévenir les vomissements tardifs ou persistants, survenant après les 24 premières heures, il faut poursuivre le traitement oral par ondansétron pendant 5 jours suivant une cure de traitement.

*Chimiothérapie fortement émétogène* : chez les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante, p. ex. des doses élevées de cisplatine, l'ondansétron peut s'administrer par voie intraveineuse ou intramusculaire.

On a constaté que les schémas d'administration suivants d'ondansétron présentent une efficacité équivalente au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie:

- Une dose unique de 8 mg en injection intraveineuse lente (d'une durée minimale de 30 secondes) ou en injection intramusculaire sur 15 minutes, immédiatement avant la chimiothérapie.
- Une dose de 8 mg en injection intraveineuse lente (d'une durée minimale de 30 secondes) ou en injection intramusculaire sur 15 minutes, immédiatement avant la chimiothérapie, suivie de deux doses supplémentaires de 8 mg en injection intraveineuse (d'une durée minimale de 30 secondes) ou en injection intramusculaire, en respectant un intervalle de quatre heures, ou en perfusion continue de 1 mg/heure pendant maximum 24 heures.
- Une dose initiale intraveineuse maximale de 8 à 16 mg diluée dans 50 à 100 ml d'une solution pour perfusion saline ou d'une autre solution pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6), puis administrée en perfusion d'une durée minimale de 15 minutes, immédiatement avant la chimiothérapie.

Ne pas administrer une dose unique supérieure à 16 mg car le risque d'allongement de l'intervalle QT augmente de manière dose-dépendante (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Le choix du schéma d'administration doit tenir compte de la sévérité du potentiel émétisant.

En cas de chimiothérapie hautement émétisante, il est possible d'augmenter l'efficacité de l'ondansétron en ajoutant une dose intraveineuse unique de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone, à administrer avant la chimiothérapie.

Pour la prévention des vomissements différés ou persistants, survenant après les premières 24 heures, poursuivre le traitement oral par ondansétron pendant maximum les 5 jours suivant une cure de traitement.

#### *Population pédiatrique*

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants de  $\geq 6$  mois et les adolescents :

La dose applicable en cas de NVIC peut être calculée soit à partir de la surface corporelle (Body Surface Area - BSA), soit à partir du poids – voir ci-dessous. Au cours d'études cliniques pédiatriques, l'ondansétron a été administré en perfusion IV, après dilution dans 25 à 50 ml d'une solution pour perfusion saline ou d'une autre solution pour perfusion compatible, sur une durée minimale de 15 minutes. Les calculs de doses basés sur le poids donnent des doses quotidiennes totales supérieures aux résultats obtenus à partir de la surface corporelle - voir rubriques 4.4 et 5.1.

Le chlorhydrate d'ondansétron doit être dilué dans 5 % de glucose ou 0,9 % de chlorure de sodium ou un autre liquide de perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et administré par voie intraveineuse durant au moins 15 minutes.

Il n'existe aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'injection de l'ondansétron dans la prévention des nausées et des vomissements retardés ou prolongés par la chimiothérapie. Il n'existe également aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'injection de l'ondansétron en cas de nausées et vomissements induits par une radiothérapie chez l'enfant.

Calcul des doses à partir de la surface corporelle (BSA):

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie sous la forme d'une dose intraveineuse unique de 5 mg/m<sup>2</sup>. La dose intraveineuse unique ne peut pas dépasser 8 mg.

L'administration orale peut débuter 12 heures plus tard et être poursuivie pendant 5 jours maximum. Voir tableau 1 ci-dessous.

La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs doses) ne dépassera pas la dose de 32 mg réservée à l'adulte.

Tableau 1: Calcul des doses à partir de la surface corporelle pour la chimiothérapie – Enfants de  $\geq 6$  mois et adolescents

BSA	Jour 1a,b	Jours 2-6b
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> IV. plus 2 mg en sirop ou en comprimé après 12 heures	2 mg en sirop toutes les 12 heures
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> IV plus 4 mg en sirop ou en comprimé après 12 heures	4 mg en sirop ou en comprimé toutes les 12 heures
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> ou 8 mg IV plus 8 mg en sirop ou en comprimé après 12 heures	8 mg en sirop ou en comprimé toutes les 12 heures

a La dose intraveineuse ne dépassera pas 8 mg.

b La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs doses) ne dépassera pas la dose de 32 mg réservée à l'adulte.

#### Calcul des doses à partir du poids corporel:

Les calculs des doses à partir du poids donnent des doses quotidiennes totales supérieures à celles obtenues avec le calcul à partir de la surface corporelle - voir rubriques 4.4 et 5.1. L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie sous la forme d'une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg. La dose intraveineuse unique ne dépassera pas 8 mg.

Deux doses intraveineuses supplémentaires pourront être administrées, chacune à 4 heures d'intervalle. L'administration orale peut être initiée 12 heures plus tard et être poursuivie pendant 5 jours maximum. Voir tableau 2 ci-dessous.

La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs doses) ne doit pas dépasser la dose de 32 mg administrée chez l'adulte.

Tableau 2: Calcul des doses à partir du poids corporel pour la chimiothérapie - Enfants de  $\geq 6$  mois et adolescents

Poids	Jour 1a,b	Jours 2-6b
$\leq 10 \text{ kg}$	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg IV toutes les 4 heures	2 mg en sirop toutes les 12 heures
$> 10 \text{ kg}$	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg IV toutes les 4 heures	4 mg en sirop ou en comprimé toutes les 12 heures

a La dose intraveineuse ne dépassera pas 8 mg.

b La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs doses) ne dépassera pas la dose réservée à l'adulte, à savoir 32 mg.

#### Patients âgés :

Chez les patients âgés de 65 à 74 ans, le schéma thérapeutique utilisé chez les adultes peut être suivi. Diluer toutes les doses intraveineuses dans 50 à 100 ml d'une solution pour perfusion saline ou d'une autre solution pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et les administrer en perfusion sur une durée de 15 minutes.

Chez les patients âgés de 75 ans ou plus, la dose intraveineuse initiale d'ondansétron ne doit pas dépasser 8 mg. Diluer toutes les doses intraveineuses dans 50 à 100 ml d'une solution pour perfusion saline ou d'une autre solution pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et les administrer en perfusion sur une durée de 15 minutes. La dose initiale de 8 mg peut être suivie de deux doses intraveineuses supplémentaires de 8 mg, à administrer en perfusion sur une durée de 15 minutes et en respectant un intervalle d'au moins quatre heures entre les administrations (voir rubrique 5.2).

Veillez référer aussi à « Populations spéciales »

Nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

*Adultes* : Pour la prévention des NVPO, on peut administrer l'ondansétron par voie orale ou en injection intraveineuse ou intramusculaire.

L'ondansétron peut être administré sous la forme d'une dose unique de 4 mg en injection intramusculaire ou intraveineuse lente, au moment de l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des NVPO établis : Il est recommandé d'administrer une dose unique de 4 mg en injection intramusculaire ou intraveineuse lente.

#### Population pédiatrique

##### **NVPO chez les enfants de $\geq 1$ mois et les adolescents**

Pour la prévention des NVPO chez les patients pédiatriques subissant une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique d'ondansétron peut être administrée sous la forme d'une injection intraveineuse lente (pendant au moins 30 secondes) à une dose de 0,1 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 4 mg avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des NVPO après une chirurgie chez des patients pédiatriques ayant subi une chirurgie sous anesthésie générale, une dose unique d'ondansétron peut être administrée en injection intraveineuse lente (d'une durée minimale de 30 secondes) à raison de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg.

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation d'ondansétron pour le traitement des NVPO chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

*Patients âgés* : L'expérience est limitée concernant l'utilisation d'ondansétron pour la prévention et le traitement des NVPO chez les patients âgés. Néanmoins, l'ondansétron est bien toléré par les patients de plus de 65 ans recevant une chimiothérapie.

Veillez référer aussi à « Populations spéciales »

#### **Populations spéciales**

***Insuffisance rénale*** : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie quotidienne, la fréquence d'administration ni la voie d'administration.

***Insuffisance hépatique*** : Chez les sujets ayant une altération modérée ou sévère de la fonction hépatique, la clairance de l'ondansétron est significativement réduite et sa demi-vie sérique s'allonge de manière significative. Chez ces patients, une dose totale quotidienne de 8 mg ne doit pas être dépassée.

***Patients ayant un mauvais métabolisme de la spartéine/débrisoquine*** : Chez les sujets classés comme étant des métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine, la demi-vie d'élimination de l'ondansétron ne se modifie pas. Par conséquent, chez ces patients, une administration répétée ne modifiera pas les niveaux d'exposition au médicament, par rapport à ceux observés dans la population générale. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie quotidienne ni la fréquence d'administration.

#### Mode d'administration

Injection intraveineuse ou intramusculaire

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante avec l'apomorphine (voir rubrique 4.5).

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, on a rapporté la survenue de réactions d'hypersensibilité.

Les événements respiratoires seront traités de façon symptomatique et feront l'objet d'une attention toute particulière de la part des cliniciens, car leur survenue peut être un signe avant-coureur de réactions d'hypersensibilité.

L'ondansétron induit un allongement de l'intervalle QT et cet effet est dose-dépendant (voir rubrique 5.1). De plus, des cas de torsade de pointes ont été signalés après la mise sur le marché chez des patients utilisant l'ondansétron. Éviter l'utilisation d'ondansétron chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron sera donc administré avec prudence aux patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter un allongement de l'espace QTc, notamment les personnes qui présentent des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies ou les patients prenant d'autres médicaments induisant 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.

Corriger l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie avant l'administration d'ondansétron.

Après la commercialisation du médicament, des cas de syndrome sérotoninergique (notamment une altération de l'état mental, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires) ont été rapportés après l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (incluant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)) (voir rubrique 4.5). Si un traitement concomitant par ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques s'avère cliniquement justifié, il est conseillé de surveiller le patient de manière adéquate.

Sachant que l'ondansétron augmente le temps de passage dans le colon, il faut surveiller les patients ayant des signes d'obstruction intestinale subaiguë après l'administration.

Chez les patients ayant subi une chirurgie adéno-amygdalienne, le traitement préventif des nausées et des vomissements par ondansétron peut masquer une hémorragie occulte. Après l'administration d'ondansétron, il faut donc suivre attentivement de tels patients.

Ce médicament contient 2,5 mmol (57,0 mg) de sodium par dose maximale quotidienne de 32 mg. Il faut en tenir compte chez les patients sous régime contrôle en sodium.

##### Population pédiatrique

Les enfants recevant de l'ondansétron avec des agents chimiothérapeutiques hépatotoxiques devront être étroitement surveillés afin d'éviter toute altération de la fonction hépatique.

Nausées et vomissement induits par la chimiothérapie :

En cas de calcul de doses exprimées en mg/kg et d'administration de trois doses à intervalles de 4 heures, la dose quotidienne totale sera plus importante que si l'on administre une dose unique de 5 mg/m<sup>2</sup> suivie par une dose orale. L'efficacité comparative de ces deux schémas posologiques différents n'a pas été étudiée dans le cadre d'études cliniques. Une comparaison par étude croisée indique néanmoins une efficacité similaire pour ces deux schémas - voir rubrique 5.1.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les effets d'ondansétron aux autres médicaments :

Il n'existe aucune donnée indiquant que l'ondansétron renforce ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments fréquemment administrés simultanément. Des études spécifiques ont révélé que l'ondansétron ne présente aucune interaction avec l'alcool, le témazépam, le furosémide, le tramadol, la morphine, la lidocaïne, le propofol, l'alfentanil ou le thiopental.

Tramadol :

Les données issues d'études de faible envergure indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet antalgique du tramadol.

Substances actives inhibant le cytochrome P450 : L'ondansétron est métabolisé par différentes enzymes hépatiques du cytochrome P450: CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. Suite à la diversité des enzymes métaboliques pouvant métaboliser l'ondansétron, d'autres enzymes compensent habituellement l'inhibition enzymatique ou la réduction de l'activité d'une enzyme (par ex. déficience génétique en CYP2D6), ce qui induira une modification peu ou non significative de la clairance ou des besoins posologiques en ondansétron.

Inhibiteurs de CYP3A4 : Chez les patients traités par des inducteurs puissants du CYP3A4 (c.-à-d. la phénytoïne, la carbamazépine et la rifampicine), la clairance orale de l'ondansétron augmentait, tandis que ses concentrations sanguines diminuaient.

La prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante d'ondansétron avec des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT et/ou des anomalies électrolytiques (voir rubrique 4.4).

Apomorphine : Étant donné que des cas d'hypotension sévère et de perte de connaissance ont été rapportés en cas d'administration concomitante d'ondansétron et d'apomorphine, l'association à l'apomorphine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Substances actives induisant un allongement du QT (p.ex. anthracyclines) :

L'utilisation d'ondansétron avec des médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT peut donner lieu à un allongement plus important de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante d'ondansétron avec des médicaments cardiotoxiques (p. ex. anthracyclines telles que la doxorubicine ou la daunorubicine ou trastuzimab), des antibiotiques (tels que l'érythromycine), des antifongiques (tels que le kétoconazole), des antiarythmiques (tels que l'amiodarone) et des bêtabloquants (tels que l'aténolol ou le timolol) peut augmenter le risque d'arythmies (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques (p. ex. ISRS et IRSN) : Après la commercialisation du médicament, des cas de syndrome sérotoninergique (notamment une altération de l'état mental, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires) ont été rapportés après l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (incluant les ISRS et les IRSN) (voir rubrique 4.4).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les femmes capables de procréer

Les femmes capables de procréer devraient envisager l'utilisation de la contraception

Le statut gestationnel des femmes capables de procréer doit être vérifié avant le début du traitement par l'ondansétron.

Les femmes capables de procréer doivent être informées qu'il est possible que l'ondansétron puisse nuire au développement du fœtus. Il est recommandé aux femmes capables de procréer et sexuellement actives

d'utiliser un moyen de contraception fiable (méthodes avec un taux de grossesse inférieur à 1%) pendant le traitement par l'ondansétron et pendant les deux jours qui suivent l'arrêt du traitement.

#### Grossesse

Sur base de l'expérience humaine tirée d'études épidémiologiques, on soupçonne que l'ondansétron cause des malformations orofaciales lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse.

Dans une étude de cohorte comprenant 1,8 million de grossesses, l'utilisation d'ondansétron au premier trimestre était associée à un risque accru de clivages oraux (3 cas supplémentaires pour 10 000 femmes traitées; risque relatif ajusté, 1,24, (IC à 95 % 1,03-1,48)) (voir rubrique 5.3).

Les rapports de pharmacovigilance décrivent des cas de malformations congénitales liés à l'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse. Toutefois, ces rapports sont insuffisants pour établir une relation de cause à effet.

L'ondansétron ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse.

#### Allaitement

Chez l'animal, des tests ont révélé que l'ondansétron s'élimine dans le lait maternel. Il est donc déconseillé aux femmes traitées par ondansétron d'allaiter leur enfant.

#### Fertilité

On ne dispose d'aucune information concernant les effets de l'ondansétron sur la fertilité de l'être humain.

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

Ondansétron Eugia n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les tests psychomoteurs ont montré que l'ondansétron n'altère pas les performances et n'induit pas de sédation. Sur base des propriétés pharmacologiques de l'ondansétron, on ne s'attend à aucun néfaste sur ces activités.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables sont mentionnés dans la liste ci-dessous et classés par système d'organe et par fréquence. On définit les fréquences de la manière suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents étaient généralement déterminés sur base de données issues d'études cliniques. On a pris en compte l'incidence observée dans le groupe placebo. Les effets indésirables rares et très rares étaient généralement déterminés sur base de données spontanément rapportées après la commercialisation du produit.

Les fréquences suivantes sont estimées à la dose standard recommandée d'ondansétron, selon l'indication et la formulation.

#### ***Affections du système immunitaire***

Rare : Réactions aiguës d'hypersensibilité, parfois sévères, incluant l'anaphylaxie.

#### ***Affections du système nerveux***

Très fréquent : céphalées.

Peu fréquent : convulsions, troubles du mouvement (incluant réactions extrapyramidales telles que réactions dystoniques, crises oculogyres et dyskinésie).<sup>1</sup>

Rare : vertige, principalement lors d'une administration intraveineuse rapide.

#### ***Affections psychiatriques***

Très rare : dépression.

### ***Affections oculaires***

Rare : troubles visuels transitoires (vision trouble), principalement en cas d'administration intraveineuse rapide

Très rare : cécité transitoire, principalement en cas d'administration intraveineuse.<sup>2</sup>

### ***Affections cardiaques***

Rare : allongement de l'intervalle QT (y compris Torsade de Pointes).

Peu fréquent : arythmie, douleur au niveau de la poitrine avec ou sans dépression de l'intervalle ST, bradycardie.

Indéterminé : ischémie myocardique (voir rubrique 4.4)

### ***Affections vasculaires***

Fréquent : sensation de chaleur et flush.

Peu fréquent : hypotension.

### ***Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales***

Peu fréquent : hoquets.

### ***Affections gastro-intestinales***

Fréquent : constipation.

Rare : diarrhée, douleurs d'estomac.

### ***Affections hépatobiliaires***

Peu fréquent : augmentations asymptomatiques des tests de la fonction hépatique<sup>3</sup>.

### ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané***

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité locales au site d'injection (p.ex. éruption, urticaire, prurit).

Très rare : réactions cutanées bulleuses graves, y compris syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (TEN).

### ***Troubles généraux et anomalies au site d'administration***

Fréquent : réactions locales à l'endroit de l'injection IV.

<sup>1</sup> Observés sans signe définitif de séquelle clinique persistante.

<sup>2</sup> La majorité des cas de cécité rapportés se résolvait dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, dont le cisplatine. On a rapporté certains cas de cécité transitoire d'origine corticale.

<sup>3</sup> Ces réactions étaient fréquemment observées chez les patients sous chimiothérapie par cisplatine.

### **Population pédiatrique**

Les profils d'effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents étaient comparables à ceux constatés chez les adultes.

### **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

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97  
B-1000 BRUXELLES Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### **Signes et symptômes**

L'expérience est limitée concernant un surdosage en ondansétron. Dans la majorité des cas, les symptômes étaient semblables à ceux déjà rapportés chez les patients prenant les doses recommandées (voir rubrique 4.8). On a rapporté des symptômes tels que: troubles visuels, constipation sévère, hypotension et épisode vasovagal, avec bloc AV transitoire de grade 2.

L'ondansétron induit un allongement de l'intervalle QT et cet effet est dose-dépendant. Il est recommandé d'appliquer une surveillance par ECG en cas de surdosage.

### **Traitement**

Dans toute situation où l'on suspecte un surdosage, il faut administrer un traitement symptomatique et de soutien adéquat, car il n'existe aucun antidote spécifique pour l'ondansétron.

L'administration d'ipécaçuana n'est pas recommandée pour traiter le surdosage par ondansétron étant donné qu'il est peu probable que les patients réagissent en raison de l'effet antiémétique de l'ondansétron même.

### Population pédiatrique

Des cas compatibles avec un syndrome sérotoninergique ont été rapportés dans la population pédiatrique suite à 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.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Antiémétiques et antinauséux, antagonistes de la sérotonine (5HT<sub>3</sub>).  
Code ATC: A04AA01.

### Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste puissant et très sélectif des récepteurs 5HT<sub>3</sub>. Son mode d'action précis dans le contrôle des nausées et des vomissements est inconnu. Les agents chimiothérapeutiques et la radiothérapie peuvent induire une libération de 5HT au niveau de l'iléon, ce qui provoque un réflexe de vomissement par activation des fibres nerveuses afférentes vagales, par l'intermédiaire des récepteurs 5HT<sub>3</sub>. L'ondansétron bloque l'initiation de ce réflexe. L'activation des fibres nerveuses afférentes vagales peut également induire une libération de 5HT au niveau de l'area postrema (située dans la partie inférieure du quatrième ventricule), ce qui peut également provoquer des vomissements par un mécanisme central. L'antagonisme des récepteurs 5HT<sub>3</sub> des neurones du système nerveux central et périphérique constitue probablement le mécanisme expliquant l'effet de l'ondansétron dans la prise en charge des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique et une radiothérapie. Concernant les nausées et les vomissements postopératoires, on ignore les mécanismes d'action impliqués, mais ils sont probablement de même nature que pour les nausées et les vomissements induits par des agents cytotoxiques.

L'ondansétron n'altère pas les concentrations plasmatiques de prolactine.

### Propriétés pharmacodynamiques

En cas de vomissements induits par les opioïdes, le rôle de l'ondansétron n'est pas encore établi.

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué lors d'une étude croisée en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et substance active (moxifloxacine) impliquant 58 adultes en bonne santé de sexe masculin et féminin. Les doses d'ondansétron étudiées s'élevaient à 8 mg et 32 mg administrées par perfusion intraveineuse en 15 minutes. A la plus haute dose étudiée de 32 mg, la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) entre les QTcF par rapport au placebo, après correction de la valeur initiale, s'élevait à 19,6 (21,5) ms. A la plus faible dose étudiée (8 mg), la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) entre les QTcF par rapport au placebo, après correction de la valeur initiale, s'élevait à 5,8 (7,8) ms. Dans cette étude, aucune mesure du QTcF ne dépassait 480 ms et

aucun allongement de l'intervalle QTcF n'excédait les 60 ms. Aucune différence significative n'était observée sur le plan des mesures des intervalles PR et QRS de l'électrocardiogramme.

### Population pédiatrique

#### Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée au cours d'une étude randomisée en double aveugle sur 415 patients âgés de 1 à 18 ans (S3AB3006). Durant les jours de chimiothérapie, les patients ont reçu soit 5 mg/m<sup>2</sup> d'ondansétron par voie intraveineuse + 4 mg d'ondansétron par voie orale après 8 à 12 heures, soit de l'ondansétron 0,45 mg/kg par voie intraveineuse + un placebo par voie orale après 8 à 12 heures. Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sous la forme de sirop deux fois par jour pendant 3 jours. Le contrôle total des épisodes émétiques lors du jour de chimiothérapie le plus difficile était de 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse + ondansétron 4 mg par voie orale) et de 41 % (0,45 mg/kg par voie intraveineuse + placebo par voie orale). Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sous la forme de sirop deux fois par jour pendant 3 jours. Aucune différence au niveau de l'incidence globale ou de la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Une étude randomisée en double aveugle versus placebo (S3AB4003) portant sur 438 patients âgés de 1 à 17 ans a montré un contrôle total des épisodes émétiques lors du jour de chimiothérapie le plus difficile: chez 73 % des patients, lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m<sup>2</sup> avec administration concomitante par voie orale de 2 à 4 mg de dexaméthasone et chez 71 % des patients, lorsque l'ondansétron était administré sous la forme de sirop à une dose de 8 mg + 2 à 4 mg de dexaméthasone par voie orale les jours de chimiothérapie.

Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sous la forme de sirop deux fois par jour pendant 2 jours. Aucune différence au niveau de l'incidence globale ou de la nature des effets 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 au cours d'une étude en ouvert, non comparative, à un seul bras (S3A40320). Tous les enfants ont reçu trois doses de 0,15 mg/kg d'ondansétron en intraveineux, administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, puis 4 et 8 heures après la première dose. Un contrôle total des épisodes émétiques a été obtenu chez 56 % des patients.

Une autre étude en ouvert, non comparative, à un seul bras (S3A239), a étudié l'efficacité d'une dose intraveineuse de 0,15 mg/kg d'ondansétron suivie de deux doses orales de 4 mg d'ondansétron chez des enfants âgés de < 12 ans et de 8 mg chez des enfants de ≥ 12 ans (nombre total d'enfants, n = 28). Un contrôle total de l'émèse a été atteint chez 42 % des patients.

#### Prévention des nausées et vomissements postopératoires

L'efficacité d'une dose unique d'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires a fait l'objet d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo chez 670 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge postconceptuel ≥ 44 semaines, poids ≥ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une chirurgie électorale sous anesthésie générale et présenter un indice préanesthésique ASA ≤ III. Une dose unique de 0,1 mg/kg d'ondansétron a été administrée dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie. Le pourcentage de sujets ayant montré au moins un épisode de vomissement au cours de la période d'évaluation de 24 heures (ITT) était supérieure chez les patients sous placebo par rapport aux patients ayant reçu de l'ondansétron (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Quatre études contrôlées par placebo ont été réalisées en double aveugle chez 1 469 filles et garçons (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés pour recevoir des doses intraveineuses uniques 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) ou le placebo (nombre de patients = 734). Le médicament d'étude a été administré pendant au moins 30 secondes, juste avant ou après

l'induction de l'anesthésie. L'efficacité de l'ondansétron était significativement supérieure à celle du placebo dans la prévention des nausées et des vomissements. Les résultats de ces études sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3: Prévention et traitement des NVPO chez les patients pédiatriques – Réponse au traitement sur 24 heures

Étude	Critère d'évaluation	Ondansétron %	Placebo %	Valeur p
S3A380	RC	68	39	≤ 0.001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0.001
S3A381	RC	53	17	≤ 0.001
S3GT11	Pas de nausées	64	51	0.004
S3GT11	Pas de vomissements	60	47	0.004

RC = pas d'épisodes de vomissements, de recours à un traitement de secours ou d'interruption du traitement.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Suite à une administration orale, l'ondansétron subit une absorption complète et passive au niveau du tube gastro-intestinal, ainsi qu'un métabolisme de premier passage. Les concentrations plasmatiques maximales (environ 30 ng/ml) sont atteintes environ 1,5 heure après l'administration d'une dose de 8 mg. En cas de posologie supérieure à 8 mg, l'augmentation de l'exposition systémique à l'ondansétron est plus que proportionnelle à l'augmentation de la posologie; ceci peut s'exprimer par une certaine réduction du métabolisme de premier passage, en cas d'administration orale de doses plus fortes. Après l'administration orale d'un seul comprimé à 8 mg, la biodisponibilité moyenne est d'environ 55 à 60 % chez des sujets sains de sexe masculin. Suite à une administration orale, la présence de nourriture augmente légèrement la biodisponibilité, mais les antiacides ne l'affectent pas. Des études réalisées chez des volontaires sains âgés ont mis en évidence des augmentations associées à l'âge, légères mais cliniquement significatives, de la biodisponibilité orale (65 %) et du temps de demi-vie (5 heures) de l'ondansétron.

L'administration d'une dose de 4 mg d'ondansétron en perfusion intraveineuse sur une durée de 5 minutes fournit des concentrations plasmatiques maximales d'environ 65 ng/ml. Après une administration intramusculaire d'ondansétron, les concentrations plasmatiques maximales sont d'environ 25 ng/ml et sont atteintes dans les 10 minutes suivant l'injection.

### Distribution

Chez les adultes, après une administration orale, intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), la distribution de l'ondansétron est similaire, avec un temps de demi-vie terminal d'environ 3 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 140 L. Après une administration IM ou IV d'ondansétron, l'exposition systémique obtenue est similaire.

L'ondansétron ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques (taux de liaison de 70 à 76 %). L'ondansétron s'élimine principalement de la circulation sanguine par métabolisme hépatique en empruntant différentes voies enzymatiques. Moins de 5 % de la dose absorbée s'éliminent par voie urinaire, sous forme inchangée. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. En cas d'administration répétée, les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron ne se modifient pas.

### Populations particulières de patients

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

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n = 19) subissant une intervention chirurgicale, la clairance normalisée au poids était 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 chez les patients âgés de 1 à 4 mois était d'environ 6,7 heures par rapport à 2,9 heures chez les patients âgés de 5 à 24 mois et de 3 à 12 ans. Les différences constatées au niveau des paramètres pharmacocinétiques chez les patients âgés de 1 à 4

mois peuvent s'expliquer en partie par le pourcentage plus élevé en eau corporelle totale chez les nouveau-nés et les nourrissons, ainsi que par un plus grand volume de distribution des médicaments hydrosolubles comme l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans subissant une chirurgie élective sous anesthésie générale, les valeurs absolues de la clairance et du volume de distribution de l'ondansétron étaient diminuées par rapport aux valeurs obtenues chez le patient adulte.

Les deux paramètres augmentaient de manière linéaire avec le poids et à l'âge de 12 ans, les valeurs approchaient celles des jeunes adultes. Après normalisation par le poids de la clairance et du volume de distribution, les valeurs de ces paramètres étaient similaires dans les différents groupes d'âge. Le calcul des doses à partir du poids compense les différences liées à l'âge et est efficace dans la normalisation de l'exposition systémique chez les patients pédiatriques.

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 428 sujets (patients cancéreux, patients chirurgicaux et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans après une administration intraveineuse d'ondansétron. Sur base de cette analyse, chez les enfants et les adolescents, l'exposition systémique (ASC) à l'ondansétron après une administration orale ou IV était comparable à celle des adultes, sauf chez les nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume 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, sauf chez les nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure s'il existait une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons âgés de 1 à 4 mois, ou si cette variabilité était simplement la conséquence du faible nombre de sujets étudiés dans ce groupe d'âge. Étant donné que les patients âgés de moins de 6 mois ne reçoivent qu'une seule dose en cas de NVPO, il est peu probable que la réduction de la clairance soit cliniquement significative.

#### *Patients âgés*

Des études préliminaires de Phase I réalisées chez des volontaires sains âgés ont révélé une légère réduction liée à l'âge de la clairance et une augmentation de la demi-vie de l'ondansétron. Néanmoins, en raison d'une large variabilité interindividuelle, il existe un chevauchement important des paramètres pharmacocinétiques entre les sujets jeunes (< 65 ans) et âgés ( $\geq 65$  ans) et aucune différence globale n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patients cancéreux jeunes et âgés inclus dans les études cliniques traitant des NVIC réalisées en vue d'émettre diverses recommandations de posologie chez les patients âgés.

Sur base de modèles plus récents évaluant la réponse à l'ondansétron en fonction des concentrations plasmatiques et de l'exposition, on s'attend à un effet plus important sur l'intervalle QTcF chez les patients d'âge  $\geq 75$  ans, par comparaison aux adultes jeunes. Pour l'administration IV, des informations spécifiques sont fournies concernant la posologie à utiliser chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la clairance systémique et le volume de distribution sont réduits après une administration IV d'ondansétron, ce qui donne lieu à une augmentation légère mais cliniquement non significative du temps de demi-vie d'élimination (5,4 heures). Une étude réalisée chez des patients ayant une insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse régulière (étude réalisée entre les dialyses) a révélé que la pharmacocinétique de l'ondansétron était essentiellement inchangée après une administration intraveineuse.

#### *Insuffisance hépatique*

En cas d'administration orale, intraveineuse ou intramusculaire chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère, la clairance systémique de l'ondansétron est considérablement réduite, avec un allongement des temps de demi-vie d'élimination (15 à 32 heures) et une biodisponibilité orale approchant les 100 %, suite à une réduction du métabolisme présystémique. La pharmacocinétique de l'ondansétron administré en suppositoire n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### *Différences liées au sexe*

Des différences liées au sexe ont été observées au niveau de la distribution de l'ondansétron: après l'administration d'une dose orale, les femmes présentent une vitesse et un degré d'absorption plus élevés ainsi qu'une clairance systémique et un volume de distribution réduits (valeurs ajustées en fonction du poids), par comparaison aux hommes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, genotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'ondansétron et ses métabolites s'accumulent dans le lait des rates. Le rapport lait/plasma est 5,2 :1.

Une étude menée sur des clones de canaux ioniques cardiaques humains a montré que l'ondansétron peut exercer une influence sur la repolarisation du cœur par inhibition des canaux potassiques HERG. La pertinence clinique de cette influence n'est pas claire. Dans une étude d'intervalle QT chez des volontaires sains, on a observé que l'ondansétron allongeait l'intervalle QT de manière dose-dépendante (voir rubrique 5.1).

Dans les études sur le développement embryonnaire chez le rat et le lapin, les animaux gravides ont reçu des doses orales d'ondansétron pendant l'organogenèse jusqu'à environ 6 et 24 fois la dose orale humaine maximale recommandée de 24 mg/jour, respectivement, en fonction de la surface corporelle. Dans le cadre d'une étude de toxicité pour le développement prénatal et postnatal chez les rats, on a administré aux rats gravides jusqu'à environ 6 fois la dose orale maximale recommandée pour les humains du jour 17 de la gestation au jour 21. Ces études n'ont montré aucune preuve de préjudice pour les animaux maternels ou le fœtus.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide citrique monohydrate  
Citrates de sodium  
Chlorure de sodium  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés sous la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

**Avant ouverture:** 3 ans.

Injection : Après la première ouverture le médicament doit être administré immédiatement.

Perfusion : la stabilité chimique et physique a été démontrée pour 7 jours à 15 – 25°C et 2 – 8 °C.

Du point de vue microbiologique, il faut utiliser immédiatement le produit. Si ce n'est pas le cas, le délai et les conditions de conservation appliqués avant l'utilisation sont sous l'unique responsabilité de l'utilisateur. Normalement à une température comprise entre 2 et 8°C, ce délai ne devrait pas dépasser 24 heures, sauf si la dilution s'est effectuée dans des conditions d'asepsie, validées et contrôlées.

## 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 d'extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour des conditions de conservation du produit dilué, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ondansetron Eugia est contenu dans des ampoules de type I en verre transparent. Pour faciliter leur ouverture, les ampoules peuvent présenter un système OPC (« One Point Cut », à un seul point de cassure) ou une barre de cassure.

Ondansetron Eugia 2 mg/ml est disponible en ampoules ayant un volume de remplissage de 2 ml et 4 ml, emballées dans des boîtes de 1, 5 ou 10 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Ondansetron Eugia solution injectable/pour perfusion ne doit pas être stérilisé à l'autoclave.

Ondansetron Eugia solution injectable/pour perfusion est physiquement compatible et chimiquement stable en cas de mélange avec les solutions pour perfusion suivantes, pour la gamme de concentration de 0,016 mg/ml à 0,64 mg/ml :

- chlorure de sodium 0,9 % p/v
- glucose 5 % p/v
- mannitol 10 % p/v
- solution de Ringer
- chlorure de potassium 0,3 % p/v et de chlorure de sodium 0,9 % p/v
- chlorure de potassium 0,3 % p/v et de glucose 5 % p/v

Des études de compatibilité ont été réalisées avec des poches de perfusion en chlorure de polyvinyle et des sets d'administration en chlorure de polyvinyle. On estime que la stabilité du produit est adéquate en cas d'utilisation de poches de perfusion en polyéthylène ou de flacons en verre de type I. On a démontré que la solution injectable d'ondansétron diluée dans une solution de chlorure de sodium 0,9 % p/v ou de glucose 5 % p/v est stable dans des seringues en polypropylène. On considère que la solution injectable d'ondansétron diluée dans d'autres solutions pour perfusion compatibles est stable dans des seringues en polypropylène.

*Compatibilité avec d'autres médicaments* : La solution injectable d'ondansétron peut s'administrer en perfusion intraveineuse à une vitesse de 1 mg/heure, p. ex. à partir d'une poche de perfusion ou d'une pompe à seringue. Les médicaments suivants peuvent être administrés au moyen de la tubulure en Y du set de perfusion pour des concentrations d'ondansétron de 16 à 160 microgrammes/ml (p. ex. respectivement 8 mg/500 ml et 8 mg/50 ml):

*Cisplatine* : Concentrations de maximum 0,48 mg/ml (p. ex. 240 mg dans 500 ml), à administrer sur une à huit heures.

*5-Fluorouracil* : Concentrations de maximum 0,8 mg/ml (p. ex. 2,4 g dans 3 litres ou 400 mg dans 500 ml), à administrer à une vitesse d'au moins 20 ml par heure (500 ml par 24 heures). Des concentrations plus élevées de 5-fluorouracil peuvent induire une précipitation de l'ondansétron. En plus des autres excipients connus comme étant compatibles, la perfusion de 5-fluorouracil peut contenir du chlorure de magnésium à maximum 0,045 % p/v.

*Carboplatine* : Concentrations variant de 0,18 mg/ml à 9,9 mg/ml (p. ex. 90 mg dans 500 ml à 990 mg dans 100 ml), à administrer sur dix minutes à une heure.

*Etoposide* : Concentrations variant de 0,14 mg/ml à 0,25 mg/ml (p. ex. 72 mg dans 500 ml à 250 mg dans 1 litre), à administrer sur trente minutes à une heure.

*Ceftazidime* : Doses variant de 250 mg à 2000 mg, à reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables BP selon les recommandations du fabricant (p. ex. 2,5 ml pour 250 mg et 10 ml pour 2 g de ceftazidime) et à administrer en injection bolus intraveineuse sur environ cinq minutes.

*Cyclophosphamide* : Doses variant de 100 mg à 1 g, à reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables BP, 5 ml par 100 mg de cyclophosphamide, selon les recommandations du fabricant et à administrer en injection bolus intraveineuse sur environ cinq minutes.

*Doxorubicine* : Doses variant de 10 à 100 mg, à reconstituer avec de l'eau pour préparations injectables BP, 5 ml par 10 mg de doxorubicine, selon les recommandations du fabricant et à administrer en injection bolus intraveineuse sur environ 5 minutes.

*Dexaméthasone-21-dihydrogénophosphate-disodique* : La dose de 20 mg de dexaméthasone-21-dihydrogénophosphate-disodique peut s'administrer en injection intraveineuse lente sur 2 à 5 minutes au moyen de la tubulure en Y d'un set de perfusion délivrant une dose de 8 ou 16 mg d'ondansétron diluée dans 50 à 100 ml d'une solution pour perfusion compatible, sur une durée d'environ 15 minutes. Une compatibilité a été démontrée entre le phosphate sodique de dexaméthasone et l'ondansétron en cas d'administration de ces médicaments au moyen du même set de perfusion, avec des concentrations de 32 microgrammes – 2,5 mg/ml pour le phosphate sodique de dexaméthasone et de 8 microgrammes – 1 mg/ml pour l'ondansétron.

La solution doit faire l'objet d'une inspection visuelle avant l'utilisation (également après la dilution).  
N'utiliser que les solutions limpides et pratiquement sans particules.  
Conserver les solutions diluées à l'abri de la lumière.  
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valetta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malte

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Ondansétron Eugia 4 mg/2 ml: BE508115

Ondansétron Eugia 8 mg/4 ml: BE508124

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

A. Date de première autorisation :

B. Date de dernier renouvellement :

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

04/2023