

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SETOFILM 4 mg, films orodispersibles

SETOFILM 8 mg, films orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Setofilm 4 mg, films orodispersibles:

Chaque film contient 4 mg d'ondansétron (sous forme de base)

Setofilm 8 mg, films orodispersibles:

Chaque film contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de base)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Film orodispersible.

Setofilm 4 mg, film orodispersible:

Film orodispersible blanc, rectangulaire (taille 3 cm²).

Setofilm 8 mg, film orodispersible:

Film orodispersible blanc, rectangulaire (taille 6 cm²).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes :

- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante
- Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante
- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante
- Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO)

Population pédiatrique :

- Prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez l'enfant âgé de 6 mois et plus (≥ 6 mois).
- Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) chez l'enfant de 4 ans et plus (≥ 4 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Setofilm est destiné uniquement à la voie orale. Se référer aux RCP correspondants pour les formes pharmaceutiques d'ondansétron destinées à une autre voie.

Setofilm peut être recommandé en cas de risque de fausse route. Il peut être utilisé pour les patients ayant des difficultés à avaler tels que l'enfant ou le sujet âgé.

Mode d'administration

- Setofilm, film orodispersible doit être retiré de son sachet individuel en prenant soin de ne pas endommager le film.
- Ouvrir le sachet en suivant les traits indiqués et extraire le film doucement. Ne pas couper le sachet.
- Avant la prise, vérifiez que le film n'est pas endommagé, seuls les films en bon état doivent être utilisés.
- Les patients doivent vérifier que leur bouche est vide et que leurs doigts sont secs avant de placer Setofilm film orodispersible sur la langue.
- Le film doit se désintégrer sur la langue sans eau en quelques secondes (dans la salive qui peut ensuite être avalée).

Posologie

4.2.1 Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie

Adultes :

Le potentiel émétique des traitements anticancéreux varie selon les doses et les combinaisons de protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie utilisés. Le choix du schéma posologique devra être déterminé par l'intensité du potentiel émétogène.

Chimiothérapie et radiothérapie émétisantes :

L'ondansétron peut être administré par voie rectale, orale, intraveineuse ou intramusculaire.

Setofilm est une spécialité destinée à la voie orale. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg 1 à 2 heures avant le traitement, suivi de 8 mg par voie orale 12 heures après.

Pour prévenir les vomissements prolongés ou retardés, se produisant après les 24 premières heures, la prise orale de Setofilm doit être poursuivie, jusqu'à 5 jours après le traitement. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg, 2 fois par jour.

Chimiothérapie hautement émétisante (i.e. forte dose de cisplatine)

L'ondansétron peut être administré par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire.

Setofilm est une spécialité destinée à la voie orale. La posologie recommandée par voie orale est de 24 mg prise avec une dose de 12 mg de phosphate de sodium de dexaméthasone, 1 à 2 heures avant le traitement.

Pour prévenir les vomissements prolongés ou retardés, se produisant après les 24 premières heures, la prise orale de Setofilm doit être poursuivie, jusqu'à 5 jours après le traitement. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg 2 fois par jour.

Population pédiatrique:

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NCVI)

La dose pour les NCVI peut être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) ou du poids - voir le tableau 1 ci-dessous. Les calculs basés sur le poids donnent des doses quotidiennes totales plus élevées comparé à un calcul basé sur la SC. (Voir rubriques 4.4. et 5.1.)

Aucune donnée issue d'essais cliniques contrôlés relative à l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention des NCVI retardés ou prolongés, ou dans les nausées et vomissements induits par la radiothérapie (NVRI) n'est disponible chez les enfants.

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie à une dose I.V. unique. La dose I.V. ne doit pas dépasser 8 mg.

L'administration par voie orale peut commencer douze heures plus tard et se poursuivre pendant un maximum de 5 jours. Voir le tableau 1 ci-dessous.

La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Tableau 1: Calcul de la dose basé sur la SC et le poids pour la chimiothérapie

SC	Jour 1 ^{a,b}	Jour 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² I.V.* puis 2 mg** par voie orale après 12 heures	2 mg ** par voie orale toutes les 12 heures
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² I.V.* puis 4 mg par voie orale après 12 heures	4 mg par voie orale toutes les 12 heures
Poids	Jour 1 ^{a,b}	Jour 2-6 ^b
≤ 10 kg	Jusqu'à 3 doses I.V.* à 0,15 mg/kg à 4 heures d'intervalle	2 mg** par voie orale toutes les 12 heures
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses I.V.* à 0,15 mg/kg à 4 heures d'intervalle	4 mg par voie orale toutes les 12 heures

^a La dose I.V. ne doit pas dépasser 8 mg.

^b La dose quotidienne totale ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

*Setofilm existe uniquement sous une forme orale, il n'est pas disponible sous une forme intraveineuse.

**Setofilm existe uniquement en films de 4 mg et 8 mg. Il n'est pas possible de couper le film pour obtenir un dosage équivalent à 2 mg.

Patients âgés:

L'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans, et aucune modification de posologie, de fréquence ou de voie d'administration n'est requise.

Les prescripteurs ayant l'intention d'utiliser l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements retardés associés à la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte,

l'adolescent ou l'enfant devraient prendre en considération la pratique actuelle et les recommandations appropriées.

4.2.2 Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO)

Adultes:

Prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO)

Pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires, la dose orale recommandée est de 16 mg une heure avant l'anesthésie.

Alternativement, 8 mg peuvent être administrés une heure avant l'anesthésie suivis de deux autres doses de 8 mg, à huit heures d'intervalle.

Traitement des nausées et vomissements post-opératoires établies:

Pour le traitement des nausées et vomissements post-opératoires établies l'administration intraveineuse ou intramusculaire est recommandée.

Population pédiatrique:

Nausées et vomissements post-opératoires

Pour la prévention et le traitement des NVPO, une injection intraveineuse lente est recommandée.

Alternativement, chez les enfants de poids égal ou supérieur à 40 kg, une dose orale de 4 mg de Setofilm peut être utilisée une heure avant l'anesthésie, suivis d'une autre prise de 4 mg 12 heures après.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'ondansétron pour le traitement des NVPO chez les enfants de moins de 2 ans.

Patients âgés:

L'expérience d'utilisation de l'ondansétron dans la prévention et le traitement des NVPO chez les sujets âgés est limitée. Cependant l'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans recevant une chimiothérapie.

Populations particulières - toutes indications:

Patients présentant une altération de la fonction rénale:

Aucune modification de la dose quotidienne ou de la fréquence du dosage, ou la voie d'administration n'est requise.

Patients présentant une altération de la fonction hépatique:

La clairance de l'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les sujets avec une altération modérée ou sévère de la fonction hépatique. Chez ces patients une dose quotidienne totale de 8 mg ne doit pas être dépassée.

Patients métaboliseurs lents de la spartéine et la débrisoquine:

La demi-vie d'élimination de l'ondansétron n'est pas modifiée chez les patients classés comme métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. En conséquence, pour ces patients, les niveaux d'exposition au médicament après des doses répétées ne seront pas différents de ceux observés pour la population générale. Aucun changement dans la posologie quotidienne ou la fréquence d'administration n'est requis.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'ondansétron ou à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃ (par exemple granisétron, dolasétron) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Basés sur des cas rapportés d'hypotension artérielle profonde et de perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec le chlorhydrate d'apomorphine, la prise concomitante d'apomorphine est contre-indiquée.

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 du récepteur 5HT₃. Les événements respiratoires, pouvant constituer des signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité, doivent être traités de façon symptomatique et les cliniciens doivent y porter une attention particulière.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir Pharmacologie clinique). De plus, des cas de torsades de pointe chez des patients traités par ondansétron ont été rapportés après commercialisation. L'ondansétron doit être évité chez les patients porteurs du syndrome congénital du QT long. L'ondansétron doit être administré avec précaution chez les patients qui ont développé ou sont susceptibles de développer une prolongation de l'intervalle QT. Cela inclut les patients présentant des troubles électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des brady-arythmies ou les patients sous traitement avec d'autres médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT ou des troubles 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.

Une hypokaliémie et une hypomagnésémie devront être corrigées avant l'administration d'ondansétron.

Ont été rapportés après commercialisation, des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle (voir rubrique 4.5), incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux), consécutivement à l'utilisation concomitante de l'ondansétron avec buprénorphine/opioïdes ou d'autres médicaments sérotoninergiques (incluant les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)). Si un traitement concomitant par ondansétron avec buprénorphine/opioïdes ou d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance adéquate du patient est conseillée, tout particulièrement pendant l'instauration du traitement et les augmentations de dose.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de dose ou un arrêt du traitement devra être envisagé(e) en fonction de la gravité des symptômes.

L'ondansétron pouvant ralentir le transit intestinal, les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent par conséquent être surveillés après l'administration.

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:

Des patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec une chimiothérapie hépatotoxique doivent être étroitement surveillés pour les risques d'altération de la fonction hépatique.

Nausées et vomissements induits par chimiothérapie :

Lors du calcul de la dose en mg/kg et l'administration de trois doses à 4 heures d'intervalle, la dose quotidienne totale sera plus élevée que si une dose unique de 5 mg/m² suivie d'une dose orale est donnée.

L'efficacité comparée de ces deux différents régimes posologiques n'a pas été étudiée lors d'essais cliniques. Une comparaison entre essais cliniques indique une efficacité similaire pour les deux régimes - voir rubrique 5.1.

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

Apomorphine: Basés sur des cas rapportés d'hypotension artérielle profonde et de perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec le chlorhydrate d'apomorphine, la prise concomitante d'apomorphine est contre-indiquée.

Il n'y a aucune preuve que l'ondansétron induise ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments fréquemment co-administrés. Des études spécifiques ont montré que l'ondansétron n'interagit pas avec l'alcool, le témazépam, le furosémide, l'alfentanil, le tramadol, la morphine, la lignocaine, le thiopental et le propofol.

L'ondansétron est métabolisé par de nombreuses enzymes hépatiques du cytochrome P-450: CYP3A4, CYP2D6 and CYP1A2. Du fait de la capacité de nombreuses enzymes à métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou l'activité réduite d'une de ces enzymes (par exemple le déficit congénital en CYP2D6) est normalement compensée par les autres

enzymes et il n'en résulte qu'une modification mineure ou non significative de la clairance de l'ondansétron ou de la dose requise.

Ont été rapportés après commercialisation, des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique, qui est une maladie potentiellement mortelle, incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des anomalies musculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux, consécutivement à l'utilisation concomitante de l'ondansétron avec buprénorphine/opioïdes ou d'autres médicaments sérotoninergiques (incluant les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs tricycliques, les ISRS et les IRSNa). (Voir rubrique 4.4.)

Phénytoïne, carbamazépine et rifampicine: Chez les patients traités avec des inducteurs puissants du CYP3A4, la clairance orale de l'ondansétron a été augmentée et les concentrations sanguines d'ondansétron ont diminué.

Tramadol: Les données de petites études indiquent que l'ondansétron peut atténuer l'effet analgésique du tramadol.

L'utilisation de l'ondansétron avec des médicaments prolongeant l'intervalle QT peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante de l'ondansétron avec des médicaments cardiotoxiques (par exemple des anthracyclines telles que la doxorubicine ou la daunorubicine, ou le trastuzumab), des antibiotiques (tels que l'érythromycine), des antifongiques (tels que le kétoconazole), des anti-arythmiques (tels que l'amiodarone) et des bêta-bloquants (tels que l'aténolol ou le timolol) peuvent augmenter le risque d'arythmie. (Voir rubrique 4.4.)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser un moyen de contraception.

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

Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques révèlent des résultats contradictoires. Les études sur des animaux n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction.

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

Allaitement

Des tests ont montré que l'ondansétron passe dans le lait des animaux en lactation. Il est donc recommandé que les mères qui prennent de l'ondansétron n'allaitent pas leur bébé.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets d'ondansétron sur la fertilité humaine.

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

L'ondansétron 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. Aucun effet néfaste sur ces activités n'est prédit d'après la pharmacologie de l'ondansétron.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$) et très rares ($< 1/10.000$). Les événements très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données des études cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo a été prise en compte. Les événements rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des données spontanées post-commercialisation.

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base de recommandations posologiques standard d'ondansétron en fonction des indications thérapeutiques et des formes pharmaceutiques.

Affections du système immunitaire

Rare: Réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, incluant des réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Très fréquent: Céphalées.

Peu fréquent: Des convulsions, des troubles du mouvement y compris des syndromes extrapyramidaux (tels que des dystonies, des crises oculogyres et des dyskinésies ont été observées sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes.)

Rare: Étourdissements pendant l'administration intraveineuse rapide

Affections oculaires

Rare: Troubles visuels transitoires (p.e. vision trouble) principalement lors de l'administration par voie intraveineuse.

Très rare: Cécité transitoire principalement lors de l'administration par voie intraveineuse.

La majorité des cas de cécité qui ont été signalés se sont résolus dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu une chimiothérapie comprenant du cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

Affections cardiaques

Peu fréquent: Troubles du rythme, douleur thoracique avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie.

Rare: Allongement de l'intervalle QTc (incluant torsades de pointes).

Fréquence indéterminée: ischémie myocardique (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Fréquent: Sensations et bouffées de chaleur.

Peu fréquent: Hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques and médiastinales

Peu fréquent: Hoquet.

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Constipation .

Affections hépatobiliaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare: Éruption cutanée toxique, y compris nécrolyse épidermique toxique.

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

Actuellement, peu d'information concernant le surdosage d'ondansétron est disponible, cependant, un nombre limité de patients a eu des surdosages. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et des épisodes vaso-vagaux avec un bloc auriculo-ventriculaire transitoire du second degré. Dans tous les cas, la résolution a été totale.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Une surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron, par conséquent en cas de surdosage suspecté, on doit instaurer un traitement symptomatique et de support appropriée.

L'utilisation d'ipécacuanha pour traiter le surdosage par ondansétron n'est pas recommandé, puisqu'il est improbable que les patients répondent à cause de l'action antiémétique de l'ondansétron lui-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: anti-émétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5-HT₃).

Code ATC: A04AA01

L'ondansétron est un puissant antagoniste et hautement sélectif des récepteurs 5-HT₃.

Son mode d'action précis permettant le contrôle des nausées et vomissements n'est pas connu. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent entraîner une libération de 5-HT dans l'intestin grêle déclenchant un réflexe de vomissement par stimulation des récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut également provoquer une libération de 5-HT dans l'area postrema, située dans le plancher du quatrième ventricule et cela peut également favoriser les vomissements à travers un mécanisme central. L'effet de l'ondansétron dans la gestion des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie est probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5-HT₃ sur les neurones situés à la fois dans le système nerveux central et périphérique. Les mécanismes d'action en cas de nausées et vomissements post-opératoires ne sont pas connus mais il peut y avoir une similitude avec des nausées et vomissements induits par des cytotoxiques.

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

L'efficacité de l'ondansétron dans les vomissements induits par les opiacés n'est pas encore établi.

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée, en double aveugle, randomisée, contrôlée avec placebo et médicament actif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes sains. Des doses d'ondansétron de 8 mg et 32 mg, administrées par voie intraveineuse en 15 minutes ont été utilisées. A la plus forte dose testée de 32 mg, la différence moyenne maximale corrigée (limite supérieure de l'indice de confiance à 90%) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 19,6 (21,5) msec. A la plus faible dose testée de 8 mg, la différence moyenne maximale corrigée (limite supérieure de l'indice de confiance à 90%) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 5,8 (7,8) msec. Dans cette étude, il n'y a pas eu d'intervalles QTcF mesurés supérieurs à 480 msec et aucun allongement de

l'intervalle QTcF n'était plus élevé que 60 msec. Aucune modification significative n'a été observée pour les intervalles PR ou QRS mesurés par ECG.

Population pédiatrique:

Nausées et vomissements induits par chimiothérapie

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée dans un essai en double aveugle, randomisé, chez 415 patients âgés de 1 à 18 ans. Les jours de la chimiothérapie, les patients ont reçu soit l'ondansétron IV 5 mg/m² + après 8-12h de l'ondansétron à 4 mg p.o. ou de l'ondansétron 0,45 mg/kg I.V. + après 8-12h un placebo p.o. Post-chimiothérapie les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron p.o. deux fois par jour pendant 3 jours. Un contrôle complet des vomissements le pire jour de la chimiothérapie était de 49% (5 mg/m² I.V. + ondansétron 4 mg p.o.) et 41% (0,45 mg/kg I.V. + placebo p.o.). Post-chimiothérapie les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron en sirop deux fois par jour pendant 3 jours. Aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes de traitement quant à la fréquence globale ou la nature des effets indésirables.

Un essai randomisé contre placebo en double aveugle, chez 438 patients âgés de 1 ans à 17 ans a démontré un contrôle complet des vomissements le pire jour de la chimiothérapie chez :

- 73% des patients lors de l'administration de l'ondansétron par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m² I.V. avec 2-4 mg de dexaméthasone p.o.
- 71% des patients lors de l'administration p.o. de l'ondansétron à la dose de 8 mg + 2-4 mg de dexaméthasone p.o. les jours de chimiothérapie.

Post-chimiothérapie les deux groupes ont reçu d'ondansétron p.o. à 4 mg deux fois par jour pendant 2 jours. Aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes de traitement quant à la fréquence globale ou la nature des effets indésirables.

L'efficacité de l'ondansétron chez 75 enfants âgés de 6 à 48 mois a été étudiée dans une étude ouverte, non comparative, à un seul bras. Tous les enfants reçoivent trois doses de 0,15 mg/kg d'ondansétron par voie intraveineuse, administré 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, puis quatre et huit heures après la première dose. Un contrôle complet des vomissements a été atteint chez 56% des patients.

Un autre essai ouvert, non-opératoire, à un seul bras a étudié l'efficacité d'une dose intraveineuse de 0,15 mg/kg d'ondansétron suivie par deux doses de 4 mg d'ondansétron p.o. pour les enfants âgés de moins de 12 ans et 8 mg pour les enfants âgés de ≥ 12 ans (nombre total d'enfants n = 28). Un contrôle complet des vomissements a été atteint chez 42% des patients.

Prévention des nausées et vomissements post-opératoires

L'efficacité d'une dose unique d'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires a été étudiée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo chez 670 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge post-conception ≥ 44 semaines, poids ≥ 3 kg). Les sujets induits devaient subir une intervention chirurgicale élective sous anesthésie

générale et avait un statut ASA $\leq$ III. Une seule dose de 0,1 mg/kg d'ondansétron a été administré dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie. La proportion de sujets ayant subi au moins un épisode émétique au cours de la période d'évaluation de 24 heures (ITT) était supérieure pour les patients sous placebo que ceux ayant reçu de l'ondansétron (28% vs 11%, $p < 0,0001$).

Quatre études en double aveugle contrôlées par placebo ont été réalisées chez 1469 patients des deux sexes (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients étaient randomisés soit à une dose I.V. unique d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques de 40 kg et moins, 4 mg pour les patients pédiatriques de plus de 40 kg ; nombre de patients = 735) ou au placebo (nombre de patients = 734). Le médicament à l'étude a été administré pendant au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron était significativement plus efficace que le placebo dans la prévention des nausées et des vomissements.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

SETOFILM est un film orodispersible. Une fois en contact avec la salive, il se désagrége en quelques secondes.

Après administration orale d'ondansétron l'absorption est rapide avec une concentration plasmatique maximale d'environ 30 ng/ml atteinte approximativement 1,5 heures après une dose de 8 mg. Les formes en sirop et comprimés sont bioéquivalents et ont une biodisponibilité orale absolue de 60%.

Le disponibilité de l'ondansétron après administration par voie orale, par voie intramusculaire et par voie intraveineuse est similaire avec une demi-vie terminale d'environ 3 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 140 L. L'ondansétron ne se lie pas fortement aux protéines (70-76%) et est éliminé de la circulation générale principalement par un métabolisme hépatique selon plusieurs voies enzymatiques. Une quantité inférieure à 5% de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. Les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron sont inchangées pour des doses répétées.

Populations Spéciales

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 par le poids a été 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 de l'ondansétron dans la population des patients âgés de 1 à 4 mois est en moyenne de 6,7 heures versus 2,9 heures pour les patients âgés de 5 à 24 mois et 3 à 12 ans. Les différences dans les paramètres pharmacocinétiques chez les patients de 1 à 4 mois ne peut être expliquée en partie par le pourcentage plus élevé d'eau corporelle totale chez les nouveau-nés et les nourrissons et un volume de distribution plus élevé pour les médicaments hydrosolubles comme l'ondansétron.

Chez les enfants âgés de 3 à 12 ans subissant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, les valeurs absolues à la fois pour la clairance et le volume de distribution de l'ondansétron sont inférieures aux valeurs pour des patients adultes. Ces deux paramètres ont augmenté de façon linéaire avec le poids et à 12 ans, ces valeurs sont proches de celles des jeunes adultes. Lorsque les valeurs de la clairance et du volume de distribution ont été ajustés au poids corporel, les valeurs de ces paramètres ont été similaires entre les différents groupes d'âge. L'utilisation du calcul basé sur le poids pour la dose compense les changements dus à l'âge et est efficace dans la normalisation de l'exposition systémique chez les patients pédiatriques.

L'analyse pharmacocinétique de la population a été effectuée sur 428 sujets (patients atteints de cancer patients opérés et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans après une administration intraveineuse d'ondansétron. Sur la base de cette analyse, l'exposition systémique (AUC) de l'ondansétron après administration orale ou I.V. chez des enfants et adolescents était comparable à celle des adultes, à l'exception des enfants 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 non à l'âge à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure à une réduction additionnelle de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois ou à une simple variabilité inhérente au faible nombre de sujets étudiés dans ce groupe d'âge. Puisque les patients de moins de 6 mois ne reçoivent qu'une dose unique dans les NVPO, une clairance diminuée n'est probablement pas cliniquement pertinente.

Patients âgés

Des études chez des sujets âgés volontaires sains ont montré des augmentations liées à l'âge légères mais non significatives à la fois de la biodisponibilité orale (65%) et de la demi-vie (5 heures) de l'ondansétron. Des disparités entre les sexes ont été observées dans le métabolisme de l'ondansétron, chez les femmes avec une vitesse et un taux d'absorption plus élevé après une dose orale et une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (ajustées au poids).

Altération de la fonction rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine > 15 ml/min), la clairance systémique et le volume de distribution sont réduits, ce qui entraîne une légère augmentation, mais qui n'est pas cliniquement significative, de la demi-vie (5,4h). Une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ayant besoin d'une hémodialyse régulière (étudiée entre les dialyses) a montré que la pharmacocinétique de l'ondansétron était essentiellement inchangée.

Altération de la fonction hépatique

Chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique, la clairance systémique est nettement réduite avec une demi-vie d'élimination prolongée (15-32h) et une biodisponibilité orale proche de 100% en raison d'un métabolisme pré-systémique réduit.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

L'ondansétron et ses métabolites s'accumulent dans le lait des rats; le ratio lait/plasma était de 5.2:1.

Une étude menée sur clones humains de canaux ioniques cardiaques a montré que l'ondansétron a la capacité d'affecter la repolarisation cardiaque via le blocage des canaux HERG potassium.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alcool polyvinylique
Macrogol 1000
Acésulfame de potassium E950
Glycérol E422
Dioxyde de titane E171
Amidon de riz
Lévomenthol
Polysorbate 80 E433

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le sachet soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage primaire est un sachet, qui sera ouvert et enlevé avant l'application. Le sachet est composé de papier kraft (couche extérieure), de PEBD, de papier d'aluminium et de Surlyn (couche interne).

Sachets conditionnés en boîte de 2, 4, 6, 10, 30 et 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Norgine SA
Philipssite 5 bus 1,
3001 Heverlee

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

Setofilm 4 mg, films orodispersibles: BE371655
Setofilm 8 mg, films orodispersibles: BE371664

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

Date de première autorisation: 15/06/2010
Date de dernier renouvellement: 27/03/2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/2025