RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ondansetron Teva 4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg d'ondansétron, sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté (5 mg).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 88,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune et ovale, portant d'un côté l'inscription "4" et présentant une surface plane de l'autre côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes :
Prévention et traitement des nausées et vomissements :

- Induits par la chimiothérapie cytotoxique.
- Induits par la radiothérapie, administrée à une dose égale ou supérieure à 1,5 Gy par séance, sur un champ dont une partie au moins se situe dans le territoire compris entre les vertèbres D11 et L3.
- Induits par la radiothérapie administrée à une dose unique égale ou supérieure à 8 Gy.

Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires, pendant les 24 heures qui suivent l'induction de l'anesthésie générale chez les patients à risque, présentant un seuil émétisant abaissé.

Population pédiatrique :
Ondansetron Teva est indiqué dans la prise en charge des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie (CINV) chez l'enfant ≥ 6 mois et dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires (PONV) chez l'enfant ≥ 1 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Ondansetron Teva est disponible uniquement sous forme orale.

Adultes: Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie (CINV et RINV)

Le potentiel émétisant des traitements anticancéreux varie en fonction des doses et des combinaisons des schémas de chimiothérapie et de radiothérapie utilisés. La voie d'administration et la posologie de l'ondansétron doivent être flexibles, de l'ordre de 8 à 32 mg par jour, suivant les posologies décrites ci-dessous.

La dose orale recommandée est de 8 mg, 1 à 2 heures avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, suivis de 8 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant une durée maximale de 5 jours.

Lors d'une chimiothérapie hautement émétisante, une dose de 24 mg d'ondansétron, combinée à 12 mg de phosphate sodique de dexaméthasone oral peut être prise 1 à 2 heures avant le traitement.

Après les 24 premières heures, le traitement oral par ondansétron sera poursuivi pendant 5 jours au maximum après une cure de chimiothérapie. La dose orale recommandée est de 8 mg deux fois par jour.

Population pédiatrique : CINV chez les enfants à partir de 6 mois et adolescents jusqu'à 17 ans
Pour les CINV, la dose peut être calculée sur base de la surface corporelle ou du poids corporel. La dose basée sur le poids corporel conduit à des doses journalières plus élevées que celle basée sur la surface corporelle (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie sous forme d'une dose intraveineuse.
L'administration par voie orale d'ondansétron peut débuter après 12 heures et être poursuivie pendant 5 jours au maximum. La dose journalière totale pendant 24 heures (administrée en doses fractionnées) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Il n'existe pas de données provenant d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation d'ondansétron dans la prévention des CINV retardés ou prolongés chez les enfants. Il n'existe pas de données provenant d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation d'ondansétron pour les nausées et les vomissements induits par la radiothérapie chez les enfants.

Patients âgés : Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie (CINV et RINV)

Aucun ajustement de la dose quotidienne, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est nécessaire.

Patients souffrant d'insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose quotidienne, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est nécessaire.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique
L'élimination de l'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou sévère.
Chez ces patients, on ne dépassera pas une dose quotidienne totale de 8 mg par voie parentérale ou

orale.

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 métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. Par conséquent, l'administration répétée chez ces patients entraine des niveaux d'exposition au médicament qui ne sont pas différents de ceux qu'on observe dans la population générale. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose quotidienne ou la fréquence d'administration.

Nausées et vomissements postopératoires (PONV)

Adultes
Pour la prévention des PONV, l'ondansétron peut être administré par voie orale ou parentérale (intraveineuse ou intramusculaire).
Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, la dose orale recommandée est de 16 mg d'ondansétron, administrée 1 heure avant l'anesthésie.
Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires déclarés, l'administration d'ondansétron par injection est recommandée.

Population pédiatrique : PONV chez les enfants âgés à partir d'1 mois et les adolescents jusqu'à 17 ans
Il n'existe aucune étude relative à l'utilisation de l'ondansétron administré par voie orale dans la prévention ou le traitement des nausées et des vomissements postopératoires; une injection IV lente (pendant 30 secondes au minimum) est recommandée dans cette indication.

Patients âgés
L'expérience de l'utilisation de l'ondansétron en prévention et en traitement des nausées et des vomissements postopératoires chez les sujets âgés est limitée. L'ondansétron est cependant bien toléré par les patients âgés de plus de 65 ans qui reçoivent une chimiothérapie.

Patients souffrant d'insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose, de la fréquence d'administration quotidienne ou de la voie d'administration n'est nécessaire.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique
L'élimination de l'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique est significativement prolongée chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou sévère.
Chez ces patients, on ne dépassera pas une dose quotidienne totale de 8 mg par voie IV ou orale.

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 métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. Par conséquent, l'administration répétée chez ces patients entraîne des niveaux d'exposition au médicament identiques à ceux que l'on observe dans la population générale. Il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la dose quotidienne ou de la fréquence d'administration.

4.3 Contre-indications

Basé sur les rapports d'hypotension sévère et la perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec le chlorhydrate d'apomorphine, l'utilisation concomitante avec l'apomorphine est

contre-indiquée.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients qui avaient présenté une hypersensibilité aux autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT3.

Les événements respiratoires seront traités de façon symptomatique. Ils 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 allonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir rubrique 5.1). Des cas de Torsade de Pointes ont également été signalés après commercialisation chez des patients qui utilisaient l'ondansétron. Il faut éviter d'administrer l'ondansétron aux patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients présentant ou pouvant développer un allongement du QTc, ainsi que chez les patients présentant des troubles électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies ou chez les patients utilisant d'autres médicaments pouvant induire un allongement 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.

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'ondansétron.

Un syndrome sérotoninergique a été décrit (lors de l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (voir rubrique 4.5). Si un traitement associant l'ondansétron à d'autres médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est recommandé de maintenir le patient sous une observation adaptée.
Bien qu'une relation directe de cause à effet ne soit pas définitivement établie, des cas d'iléus ont été rapportés chez des patients ayant reçu de l'ondansétron. Les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent donc être surveillés après l'administration.

Chez les patients subissant une intervention chirurgicale au niveau des amygdales, la prévention des nausées et vomissements peut masquer un saignement occulte. De tels patients doivent dès lors être suivis attentivement après l'administration d'ondansétron.

Population pédiatrique

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

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/m² 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 inter-études indique néanmoins une efficacité similaire pour ces deux schémas (voir rubrique 5.1).

Informations liées au produit
Les patients présentant une intolérance au galactose, une déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Il n'existe aucune preuve que l'ondansétron induise ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments habituellement administrés en association avec celui-ci.
Des études ont démontré l'absence d'interaction en cas d'administration concomitante de l'ondansétron avec l'alcool, le temazepam, le furosémide, l'alfentanil, le tramadol, la morphine, la lignocaïne, le thiopental ou le propofol.

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques du cytochrome P-450 : le CYP3A4, le CYP2D6 et le CYP1A2. Etant donné la multiplicité des enzymes métaboliques capables de métaboliser l'ondansétron, une inhibition enzymatique ou l'activité diminuée d'une enzyme (par exemple une déficience génétique en CYP2D6) est normalement compensée par d'autres enzymes et devrait conduire à une petite, voire à aucune, modification significative de la clairance totale d'ondansétron ou adaptation de la dose.

La prudence sera de mise en cas d'administration concomitante d'ondansétron et de médicaments qui allongent l'intervalle QT et/ou entraînent des anomalies électrolytiques (voir rubrique 4.4).
L'utilisation d'ondansétron avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT peut provoquer un allongement supplémentaire de l'intervalle QT. L'utilisation conjointe d'ondansétron et de médicaments cardiotoxiques (comme les anthracyclines : doxorubicine, daunorubicine ou trastuzimab), d'antibiotiques (comme l'érythromycine ou le kétoconazole), d'antiarythmiques (comme l'amiodarone) ou de bêtabloquants (comme l'aténolol ou le timolol) peut augmenter le risque d'arythmie (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques (par exemple ISRS et IRSN)
Un syndrome sérotoninergique (comprenant état mental altéré, instabilité du système nerveux autonome et anomalies neuromusculaires) a été décrit suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques comprenant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture sérotonine noradrénaline (IRSN) (voir rubrique 4.4).

Apomorphine
Basé sur les rapports d'hypotension sévère et la perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec le chlorhydrate d'apomorphine, l'utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée.

Phenytoïne, carbamazépine et rifampicine
Chez les patients traités par des inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, et la rifampicine), la clairance de l'ondansétron par voie orale était augmentée et les concentrations sanguines d'ondansétron étaient diminuées.

Tramadol
Des données provenant d'études à petite échelle indiquent que l'ondansétron pourrait réduire les effets analgésiques du tramadol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes et hommes en âge de procréer

Test de grossesse
Le statut gestationnel des femmes capables de procréer doit être vérifié avant le début du traitement par Ondansetron Teva.

Contraception
Les femmes capables de procréer doivent être informées qu'il est possible qu'Ondansetron Teva 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 Ondansetron Teva et pendant les deux jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Grossesse

Résumé des risques
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 (voir rubrique 5.3).
L'ondansétron ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse.

Allaitement

Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'ondansétron dans le lait (voir rubrique 5.3). Il est dès lors recommandé de suspendre l'allaitement en cas d'administration d'Ondansetron Teva.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets d'ondansétron sur la fertilité humaine. Les études effectuées sur l'animal n'ont pas mis en évidence des effets sur la fertilité chez le male ou la femelle.

4.7 Effets 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.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par système d'organe et par fréquence absolue.
Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été déterminés par les études cliniques. L'incidence de placebo a été prise en compte. Les effets rares et très rares ont été déterminés sur base des données récoltées au cours de la surveillance post-marketing.

Les fréquences suivantes sont valables pour une posologie d'ondansétron standard.

Affections du système immunitaire
Rare : réactions allergiques immédiates, parfois sévères, notamment de l'anaphylaxie.

Affections du système nerveux
Très fréquent : céphalées.
Peu fréquent : convulsions (épileptiques), troubles du mouvement (incluant réactions extrapyramidales telles que réactions dystoniques, crises oculogyres et dyskinésie) (1).
Rare : vertige, *principalement lors d'une administration intraveineuse rapide*.

Affections oculaires
Rare : troubles visuels transitoires (vision trouble), *principalement en cas d'administration intraveineuse*.
Très rare : cécité transitoire, *principalement en cas d'administration intraveineuse* (2).

Affections cardiaques
Peu fréquent : arythmie, douleur au niveau de la poitrine avec ou sans dépression de l'intervalle ST, bradycardie.
Rare : allongement de l'intervalle QT (y compris torsade de pointe).
Fréquence indéterminée : 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.

Affections hépatobiliaires
Peu fréquent : augmentations asymptomatiques des tests de la fonction hépatique (3).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Très rare : éruption cutanée toxique, y compris nécrolyse épidermique toxique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Fréquent : réactions locales au site d'injection intraveineuse.

(1) Observées sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes.
(2) La majorité des cas de cécité rapportés se sont résolus dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu des agents de chimiothérapie incluant le cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été rapportés comme étant d'origine corticale.
(3) Ces effets ont été observés fréquemment chez les patients traités par une chimiothérapie au cisplatine.

Population pédiatrique
Le profil d'effets indésirables chez les enfants et adolescents est comparable à celui des 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 – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Les expériences de surdosage avec l'ondansétron sont limitées.

Symptômes
Dans la majorité des cas, les symptômes étaient semblables à ceux déjà rapportés chez les patients prenant les doses recommandées (voir rubrique 4.8). Les manifestations rapportées incluent des troubles visuels, de la constipation sévère, de l'hypotension et un malaise vagal avec bloc auriculoventriculaire de second degré transitoire.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de manière dose-dépendante. Un suivi électrocardiographique est recommandé en cas de surdosage.

Certains cas ont été signalés qui correspondaient au syndrome sérotoninergique chez de jeunes enfants suite à un surdosage oral.

Traitement
Il n'existe pas d'antidote spécifique pour l'ondansétron. C'est pourquoi, en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien approprié sera administré.

Il faut appliquer un autre traitement suivant la situation clinique ou suivant les recommandations du centre antipoison national, si celles-ci sont disponibles.
L'administration d'ipécacuana n'est pas recommandée pour traiter le surdosage d'ondansétron étant donné qu'il est peu probable que les patients réagissent en raison de l'effet anti-émétique de l'ondansétron.

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 : sérotonine (5-HT_3) antagoniste, code ATC : A04A A01.

L'*ondansétron* est un antagoniste puissant et hautement sélectif des récepteurs 5-HT_3.
Son mode d'action exact dans le contrôle des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies ou postopératoires n'est pas connu.
Les chimiothérapies et la radiothérapie peuvent provoquer la libération de 5-HT dans l'intestin grêle. Cette libération provoque un réflexe de vomissement par activation des récepteurs 5-HT_3 des afférents du nerf vague.
L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe.
L'activation du vague peut aussi provoquer la sécrétion de 5-HT au niveau du plancher du quatrième ventricule. Ceci peut également être à l'origine de vomissements par un mécanisme central.
Ainsi l'effet de l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements induits par les cytostatiques et la radiothérapie est probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5-HT_3 localisés à la fois sur les neurones périphériques et sur les neurones du système nerveux central.
Des tests psychomoteurs ont montré que l'ondansétron n'affecte pas l'activité des sujets et ne provoque pas de sédation.
L'ondansétron ne modifie pas les taux sériques de prolactine.

Allongement de l'intervalle QT
L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été étudié dans le cadre d'un essai croisé en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo et avec agent témoin positif (moxifloxacine), portant sur 58 sujets adultes en bonne santé, de sexe masculin et féminin. Les doses d'ondansétron étaient de 8 mg et de 32 mg et étaient administrées par perfusion intraveineuse pendant 15 minutes. A la plus haute dose testée (32 mg), la différence maximale des moyennes (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90%) du QTcF par rapport au placebo, après correction pour les valeurs de départ, était de 19,6 (21,5) msec. A la plus petite dose testée (8 mg), la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 90%) du QTcF par rapport au placebo, après correction pour les valeurs de départ, était de 5,8 (7,8) msec. Dans cette étude, aucune mesure du QTcF n'était supérieure à 480 msec et aucun allongement du QTcF n'était supérieur à 60 msec.

Population pédiatrique

<u>CINV</u>
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/m² d'ondansétron IV + 4 mg d'ondansétron *per os* 8 à 12 heures après l'administration de la dose IV, soit de l'ondansétron 0,45 mg/kg IV + un placebo *per os* administré 8 à 12 heures après l'administration de la dose IV. Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sous 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/m² IV + ondansétron 4 mg *per os*) et de 41 % (0,45 mg/kg IV + placebo *per os*). Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sous la forme de sirop deux fois par jour pendant 3 jours.
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 en IV à une dose de 5 mg/m² avec administration concomitante *per os* de 2 à 4 mg de dexaméthasone.
- 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 *per os* 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.
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 IV, 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 été menée afin d'étudier l'efficacité d'une dose IV de 0,15 mg/kg d'ondansétron suivie de deux doses de 4 mg d'ondansétron *per os* chez des enfants âgés < 12 ans et de 8 mg chez des enfants ≥ 12 ans (nombre total d'enfants n=28).
Un contrôle total des épisodes émétiques a été atteint chez 42 % des patients.

PONV
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 post-conceptuel ≥ 44 semaines, poids ≥ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une chirurgie élective sous anesthésie générale et présenter un indice pré-anesthésique 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 en double aveugle, *versus* placebo ont été menées chez 1469 patients masculins et féminins âgés de 2 à 12 ans et subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés de manière à recevoir soit une dose IV unique d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les enfants ≤ 40 kg, 4 mg pour les enfants > 40 kg; nombre de patients n=735), soit le placebo (nombre de patients n=734). Le médicament de l'étude a été administré en 30 secondes au moins, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron a montré une efficacité significativement supérieure au 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 PONV chez les patients pédiatriques – Réponse au traitement sur 24 heures :

Étude	Critère de jugement	Ondansétron %	Placebo %	Valeur p
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	aucune nausée	64	51	0,004
S3GT11	aucun vomissement	60	47	0,004

CR = aucun épisode émétique, aucun secours, aucun abandon.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'ondansétron administré par voie orale (lyophilisat oral) est de ± 60 %.
L'ondansétron est largement métabolisé et les métabolites sont excrétés dans les fèces et l'urine.
Le pic sérique est obtenu ± 1,5 heure après administration orale.
La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures bien que cette dernière puisse être prolongée jusqu'à 5 heures chez le sujet âgé.
La liaison aux protéines sériques est de 70 à 76 %.
L'absence du cytochrome P450 2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'a pas d'influence sur les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron.

Populations de patients spécifiques :

Population pédiatrique : 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 menée chez 74 enfants cancéreux âgés de 6 à 48 mois, ainsi que chez 41 patients âgés de 1 à 24 mois devant subir une intervention chirurgicale, après administration d'ondansétron par voie intraveineuse. D'après les paramètres de pharmacocinétique de population obtenus chez les patients âgés de 1 à 48 mois, l'administration d'une dose calculée à partir du poids adulte (0,15 mg/kg IV toutes les 4 heures pour 3 administrations) induirait, à des doses similaires, une exposition systémique (AUC) comparable à celle observée chez les patients pédiatriques ayant subi une chirurgie (âgés de 5 à 24 mois), chez les patients pédiatriques atteints de cancer (âgés de 4 à 18 ans) et chez ceux ayant subi une chirurgie (âgés de 3 à 12 ans) (voir Tableau 4). Cette exposition (AUC) correspond à la relation exposition-efficacité décrite précédemment chez les enfants cancéreux, lesquels ont montré un taux de réponse compris entre 50 % et 90 % avec des valeurs AUC_{inf} comprises entre 170 et 250 ng-h/ml.

Tableau 4. Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans :

Étude	Population de patients (dose IV)	Age	n	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vdss (L/kg)	T½ (h)
				Moyenne géométrique			Moyenne
S3A403191	Chirurgie (0,1 ou 0,2 mg/kg)	1 à 4 mois	19	360	0,401	3,5	6,7

S3A403191	Chirurgie (0,1 ou 0,2 mg/kg)	5 à 24 mois	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK2,3	Cancer/Chirurgie (0,15 mg/kg toutes les 4 h / 0,1 ou 0,2 mg/kg)	1 à 48 mois	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG024	Chirurgie (2 mg ou 4 mg)	3 à 12 ans	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancer (0,15 mg/kg toutes les 4 h)	4 à 18 ans	21	247	0,599	1,9	2,8

1. Dose intraveineuse unique d'ondansétron : 0,1 ou 0,2 mg/kg.
2. PK de populations : 64 % de patients cancéreux et 36 % de patients en chirurgie.
3. Estimations de populations obtenues, AUC basée sur une dose de 0,15 mg/kg.
4. Dose intraveineuse unique d'ondansétron : 2 mg (3 à 7 ans) ou 4 mg (8 à 12 ans).

Patients âgés

Les premières études de phase I chez les volontaires âgés sains ont montré une légère diminution de la clairance liée à l'âge et une augmentation de la demi-vie de l'ondansétron. Toutefois, une large variabilité inter-sujets a entraîné un chevauchement considérable des paramètres pharmacocinétiques entre les sujets jeunes (< 65 ans) et les sujets âgés (≥ 65 ans) et aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre les patients cancéreux jeunes ou âgés inclus dans les essais cliniques sur les nausées et vomissements chimio-induits (CINV) en faveur d'une recommandation d'adaptation de la posologie pour les personnes âgées.

D'après une modélisation plus récente des concentrations plasmatiques d'ondansétron et du rapport exposition-réaction, un effet plus important sur l'intervalle QTcF (corrigé selon la formule de Fridericia) est prévisible chez les patients ≥75 ans par rapport aux jeunes adultes. Des informations posologiques spécifiques sont données pour les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans qui reçoivent une administration intraveineuse (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Une étude portant sur des canaux ioniques cardiaques humains clonés a montré que l'ondansétron peut affecter la repolarisation cardiaque par blocage des canaux potassiques HERG (*Human Ether a-go-go Related Gene*) à des concentrations cliniquement significatives.

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité 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 de 5,2:1.

Données animales

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.

À l'exception d'une légère diminution de la prise de poids corporel chez la mère, ces études n'ont montré aucune preuve de préjudice pour les animaux maternels ou le fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique (type A), cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, macrogol 6000, oxyde de fer jaune (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes transparentes et opaques blanches en PVC/PVdC aluminium.
Emballages en plaquettes contenant 2, 4, 5, 6, 10, 15, 30, 50, 100 et 500 comprimés. Emballages unitaires contenant 10, 50 et 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE316452

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

A. Date de première autorisation: 21/4/2008
B. Date de dernier renouvellement: 16/9/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A. Date de mise à jour du RCP: 06/2026

Date d'approbation AFMPS: 06/2026.