

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ondansetron EG 8 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ondansetron EG 8 mg comprimés pelliculés:

Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté 10 mg).

Excipient à effet notoire:

Contient du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Ondansetron EG 8 mg comprimés pelliculés:

Comprimés pelliculés jaune clair, ronds et biconvexes portant sur un côté le chiffre 42 en relief et avec un diamètre de 9,2 mm.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

*Adultes*

L'ondansétron est indiqué pour la prise en charge des nausées et des vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique et une radiothérapie.

L'ondansétron est indiqué pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires (NVPO).

L'administration en injection est recommandée pour le traitement des NVPO établis.

*Population pédiatrique*

L'ondansétron est indiqué dans la prise en charge des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) chez l'enfant de  $\geq 6$  mois.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'utilisation de l'ondansétron administré par voie orale pour la prévention et le traitement des NVPO chez les enfants d'âge  $\geq 1$  mois. L'administration en injection IV est donc recommandée pour cette indication.

#### 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 les posologies et les associations de chimiothérapie et de radiothérapie utilisées. Le choix du schéma d'administration doit tenir compte de la sévérité du potentiel émétisant.

### **Chimiothérapie et radiothérapie émétogènes**

L'ondansétron peut s'administrer par voie rectale, orale (comprimés ou sirop), intraveineuse ou intramusculaire.

Pour l'administration orale: 8 mg, à prendre 1 à 2 heures avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, puis 8 mg toutes les 12 heures pendant maximum 5 jours pour prévenir les vomissements tardifs ou persistants.

### **Chimiothérapie fortement émétogène**

Une dose unique de maximum 24 mg d'ondansétron à prendre avec une dose orale de 12 mg de phosphate sodique de dexaméthasone, 1 à 2 heures avant la chimiothérapie, peut être utilisée.

Afin de prévenir les vomissements tardifs ou persistants, survenant après les 24 premières heures, le traitement oral ou rectal par ondansétron peut être poursuivi pendant les 5 jours suivant une cure de traitement.

En cas d'administration orale, la posologie recommandée est de 8 mg, à prendre deux fois par jour.

### *Population pédiatrique*

#### **NVIC chez les enfants de $\geq 6$ mois et les adolescents**

La dose applicable en cas de nausées et vomissements induits par chimiothérapie (CINV) 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 rubrique 4.4).

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

#### Dosage 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).

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 1 <sup>a,b</sup>	Jours 2-6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV plus 2 mg en sirop après 12 heures	2 mg en sirop toutes les 12 heures
$\geq 0,6$ m <sup>2</sup> à $\leq 1,2$ m <sup>2</sup>	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 m <sup>2</sup>	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

<sup>a</sup> La dose intraveineuse ne dépassera pas 8 mg.

- <sup>b</sup> 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 débuter 12 heures plus tard et se poursuivre pendant maximum 5 jours (voir tableau 2).

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

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

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

<sup>a</sup> La dose intraveineuse ne dépassera pas 8 mg.

<sup>b</sup> 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*

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose orale ni la fréquence d'administration.

*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.

**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.

Pour l'administration orale:

16 mg, à prendre une heure avant l'anesthésie.

*Pour le traitement des NVPO établis*

On recommande une administration intraveineuse ou intramusculaire.

*Population pédiatrique*

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

*Formulation orale*

Aucune étude n'a été menée quant à l'utilisation de l'ondansétron administré par voie orale en prévention ou comme traitement des nausées et des vomissements postopératoires: à cet effet, il est recommandé d'effectuer une injection IV lente (d'une durée minimale de 30 secondes).

*En injection*

Pour la prévention des NVPO chez les patients pédiatriques subissant une intervention chirurgicale 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 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'y a pas de données relatives à l'utilisation de l'ondansétron dans le traitement des NPVO chez l'enfant de moins de 2 ans.

*Patients âgés*

Chez le patient âgé, on ne dispose que d'une expérience limitée concernant l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention et dans le traitement des nausées et des vomissements postopératoires. Néanmoins, l'ondansétron est bien toléré par les patients de plus de 65 ans traités par chimiothérapie.

*Insuffisance rénale*

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie quotidienne, la fréquence d'administration ni la voie d'administration.

*Insuffisance hépatique*

Chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la clairance de l'ondansétron est réduite de manière significative et son temps de demi-vie sérique est prolongé de manière significative. Chez ces patients, il ne faut pas dépasser une dose totale quotidienne de 8 mg.

*Patients présentant un mauvais métabolisme de la spartéine/débrisoquine*

Chez les sujets classés comme étant des métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine, le temps de demi-vie d'élimination de l'ondansétron n'est pas altéré. Par conséquent, chez ces patients, une administration répétée ne modifiera pas les taux d'exposition au médicament, par rapport à ceux observés dans la population générale. Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie quotidienne ni la fréquence d'administration.

Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3 Contre-indications**

Utilisation concomitante avec l'apomorphine (voir rubrique 4.5).

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

Chez les patients présentant une hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT<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 torsades de pointes ont été rapportés après la commercialisation du médicament chez des patients sous ondansétron. Éviter l'utilisation d'ondansétron chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit s'administrer avec prudence chez les patients ayant ou pouvant développer un allongement de l'intervalle QTc, notamment les patients ayant 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)). 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 est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

##### *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.

##### NVIC

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

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, l'alfentanil, le tramadol, la morphine, la lidocaïne, le thiopental ou le propofol.

L'ondansétron est métabolisé par différentes enzymes hépatiques du cytochrome P-450: 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.

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).

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).

#### *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 de chlorhydrate d'apomorphine, l'association à l'apomorphine est contre-indiquée.

#### *Phénytoïne, carbamazépine et rifampicine*

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.

#### *Tramadol*

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

## **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

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

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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). 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 aux doses standard recommandées d'ondansétron. Les profils d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents étaient comparables à celui observé chez les adultes.

MedDRA des classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>				Réactions aiguës d'hypersensibilité, parfois sévères incluant l'anaphylaxie.		
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées		Convulsions, troubles du mouvement (y compris des réactions extrapyramidales telles que des	Étourdissements, principalement au cours d'une administration IV rapide		

			réactions dystoniques, crises oculogyres et dyskinésie) <sup>1</sup>			
<b>Affections oculaires</b>				Troubles visuels transitoires (par ex., vision trouble), survenant principalement au cours d'une administration IV.	Cécité transitoire, survenant principalement au cours d'une administration IV <sup>2</sup>	
<b>Affections cardiaques</b>			Arythmies, douleur thoracique avec ou sans sous-décalage du segment ST, bradycardie.	Allongement de l'intervalle QTc (y compris torsades de pointe)		Ischémie myocardique (voir rubrique 4.4)
<b>Affections vasculaires</b>		Sensation de chaleur ou rougeur	Hypotension			
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Hoquet			
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Constipation				
<b>Affections hépatobiliaires</b>			Augmentations asymptomatiques des tests de fonction hépatique <sup>3</sup>			

<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.

#### 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 :



## **Belgique**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

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

## **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

## **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'ipécacuana 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>.

On ignore son mécanisme d'action précis dans la maîtrise des nausées et vomissements.

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 vagues, par l'intermédiaire des récepteurs 5HT<sub>3</sub>. L'ondansétron bloque l'initiation de ce réflexe. L'activation des fibres nerveuses afférentes vagues 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.

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

### Allongement de l'intervalle QT

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué au cours d'une étude croisée, randomisée, contrôlée par placebo et traitement actif (moxifloxacine), réalisée en double aveugle chez 58 hommes et femmes adultes en bonne santé. Les doses d'ondansétron étaient de 8 mg et 32 mg, en perfusion intraveineuse d'une durée de 15 minutes. À la dose maximale testée de 32 mg, la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, après correction sur base de la valeur initiale, était de 19,6 (21,5) msec. À la dose la plus faible testée de 8 mg, la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo, après correction sur base de la valeur initiale, était de 5,8 (7,8) msec. Au cours de cette étude, aucune mesure de l'intervalle QTcF n'était supérieure à 480 msec et aucun allongement de l'intervalle QTcF ne dépassait 60 msec.

### *Population pédiatrique*

#### NVIC

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
- 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.

### NVPO

L'efficacité d'une dose unique d'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires 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	Ondansetron %	Placebo %	Valeur p
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	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

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.

Après une administration orale, intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), la disponibilité de l'ondansétron 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. Après une administration IM ou IV d'ondansétron, l'exposition systémique obtenue est équivalente.

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.

Après l'administration d'un suppositoire d'ondansétron, les concentrations plasmatiques d'ondansétron deviennent détectables dans les 15 à 60 minutes suivant l'administration. Les concentrations augmentent essentiellement de manière linéaire, jusqu'à ce que des concentrations plasmatiques maximales de 20 à 30 ng/ml soient atteintes, typiquement 6 heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques diminuent ensuite, mais à une vitesse plus faible qu'en cas d'administration orale, en raison d'une poursuite de l'absorption de l'ondansétron. La biodisponibilité absolue de l'ondansétron en suppositoire est d'environ 60 % et ne se modifie pas en fonction du sexe. La demi-vie de la phase d'élimination après l'administration d'un suppositoire dépend de la vitesse d'absorption de l'ondansétron et de la clairance non systémique, et est d'environ 6 heures. Les femmes présentent une augmentation faible et cliniquement non significative de la demi-vie, par comparaison aux hommes.

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 systémique par métabolisme hépatique en empruntant différentes voies enzymatiques. Moins de 5 % de la dose absorbée est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'exerce aucun effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. Les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron ne se modifient pas en cas d'administration répétée.

### Populations particulières de patients

#### *Sexe*

On a observé des différences liées au sexe concernant la distribution de l'ondansétron. Après l'administration d'une dose orale, les femmes présentent une augmentation de la vitesse et de l'importance de l'absorption, ainsi qu'une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (valeurs ajustées en fonction du poids).

#### *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 électorale 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 (≥ 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 ≥ 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.

#### *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.

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

Aucune autre donnée pertinente.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau:*

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Amidon (de maïs) prégélatinisé  
Stéarate de magnésium

*Pelliculage:*

Hypromellose  
Hydroxypropylcellulose  
Propylèneglycol  
Mono-oléate de sorbitan  
Acide sorbique  
Vanilline  
Dioxyde de titane (E171)  
Jaune de quinoléine (E104).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ondansetron EG 8 mg comprimés pelliculés:  
Plaquettes dans une boîte de 6, 9, 10, 15, 30, 50 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA  
Esplanade Heysel b22  
1020 Bruxelles

**8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Ondansetron EG 8 mg comprimés pelliculés: BE283954

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 26 juin 2006 Date de renouvellement de l'autorisation: 29/11/2009.

**10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 06/2022.

Date de mise à jour du texte: 01/2022.