

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zofran-Zydis 8 mg lyophilisat oral

Zofran 4 mg solution injectable

Zofran 8 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

- Lyophilisat oral renfermant 8 mg d'ondansétron.
- Solution injectable en ampoule renfermant 4 ou 8 mg d'ondansétron sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

Excipients: Zofran-Zydis contient de l'aspartame et du méthyl- et propylparahydroxybenzoate sodique (parabens).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

- Zofran-Zydis lyophilisat oral à 8 mg : pastille blanche, ronde, plano-convexe.
- Zofran solution injectable à 4 mg : solution injectable en ampoule de 2 ml.
- Zofran solution injectable à 8 mg : solution injectable en ampoule de 4 ml.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes :

Lyophilisat oral, solution injectable:

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.

Lyophilisat oral et solution injectable :

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 :

Zofran est indiqué dans la prise en charge des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie (CINV) chez l'enfant \geq 6 mois et dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires (PONV) chez l'enfant \geq 1 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

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.

Forme orale :

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.

Mode d'administration : Mettre Zofran-Zydis sur la langue où il fond en quelques secondes, puis avaler normalement.

Formes injectables :

La dose recommandée est de 8 mg d'ondansétron, administrés par injection intraveineuse ou par injection intramusculaire, immédiatement avant le traitement.

Lors de chimiothérapie hautement émétisante, une dose initiale maximale de 16 mg perfusée par voie intraveineuse pendant 15 minutes peut être utilisée. Une dose supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée.

L'efficacité de l'ondansétron dans la prise en charge de la chimiothérapie hautement émétisante peut être renforcée par l'ajout d'une dose IV unique de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone, administrée avant la chimiothérapie.

Les doses supérieures à 8 mg et jusqu'à 16 mg au maximum administrées par voie intraveineuse doivent être diluées avant administration dans 50 à 100 ml de sérum physiologique ou d'une solution injectable de dextrose à 5%, et perfusées pendant au moins 15 minutes (voir rubrique 6.6). Une dose égale ou inférieure à 8 mg d'ondansétron ne doit pas être diluée et peut être administrée par injection lente intraveineuse ou intramusculaire en 30 secondes minimum.

La dose initiale d'ondansétron peut être suivie de 2 doses additionnelles de 8 mg administrées par voie intraveineuse ou par voie intramusculaires à 2 ou 4 heures d'intervalle ou par perfusion continue de 1 mg/heure durant 24 heures.

Le traitement par voie orale est recommandé afin de prévenir les vomissements tardifs ou persistants, survenant après les 24 premières heures.

Population pédiatrique : CINV chez les enfants à partir de 6 mois et adolescents jusqu'à 17 ans

Formes orales et injectables :

Pour les CINV, la dose peut être calculée sur base de la surface corporelle ou du poids corporel – voir ci-dessous. 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).

Zofran solution pour injection doit être dilué dans du glucose 5%, du sérum physiologique ou tout autre liquide de perfusion compatible (voir rubrique 6.6). La durée de la perfusion était d'au moins 15 minutes.

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

Posologie sur base de la surface corporelle

Zofran doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie sous forme d'une dose intraveineuse unique de 5 mg/m². La dose intraveineuse unique ne dépassera pas 8 mg.

L'administration par voie orale d'ondansétron peut débuter après 12 heures et être poursuivie pendant 5 jours au maximum (Tableau 1). La dose journalière totale pendant 24 heures (administrée en doses fractionnées) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Tableau 1. Posologie sur base de la surface corporelle pour les CINV (enfants à partir de 6 mois et les adolescents jusqu'à 17 ans):

Surface corporelle	1 ^{er} jour ^(a,b)	Du 2 ^{ème} au 6 ^{ème} jour ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg en sirop après 12 heures	2 mg en sirop toutes les 12 heures
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg en sirop ou en comprimé après 12 heures	4 mg en sirop ou en comprimé toutes les 12 heures

a. La dose intraveineuse ne doit pas être supérieure à 8 mg.

b. La dose totale en 24 heures ne doit pas dépasser la dose pour adulte de 32 mg.

Zofran n'est pas disponible en formulation orale de 2mg ou 4mg.

Toutes les formes pharmaceutiques mentionnées ne sont pas commercialisées en Belgique.

Posologie sur base du poids corporel

La dose totale quotidienne calculée sur base du poids corporel est plus élevée que celle calculée sur base de la surface corporelle (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Zofran 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 peuvent être administrées à 4 heures d'intervalle.

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

L'administration orale d'ondansétron peut débuter 12 heures plus tard et être poursuivie pendant 5 jours au maximum (Tableau 2).

Tableau 2. Posologie sur base du poids corporel pour les CINV (enfants à partir de 6 mois et adolescents jusqu'à 17 ans):

Poids corporel	1 ^{er} jour ^(a,b)	Du 2 ^{ème} au 6 ^{ème} jour ^(b)
≤ 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg i.v. toutes les 4 heures	2 mg d'ondansétron toutes les 12 heures
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg i.v. toutes les 4 heures	4 mg d'ondansétron toutes les 12 heures

a. La dose intraveineuse ne doit pas être supérieure à 8 mg.

b La dose totale en 24 heures ne doit pas dépasser la dose pour adulte de 32 mg.

Zofran n'est pas disponible en formulation orale de 2mg ou 4mg.

Le mode d'administration habituel est le traitement IV suivi du traitement oral (*voir ci-dessus : Population pédiatrique*).

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

Forme orale :

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

Formes injectables :

Chez les patients de 65 ans et plus, toutes les doses administrées par voie intraveineuse doivent être diluées et perfusées durant au moins 15 minutes. Si la dose est répétée, l'intervalle entre les doses doit être de minimum 4 heures.

Chez les patients âgés de 65 à 74 ans, la dose intraveineuse initiale de 8 mg ou 16 mg perfusée en 15 minutes, peut être suivie de 2 doses de 8 mg perfusées en 15 minutes avec un intervalle de minimum 4 heures.

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, la dose intraveineuse initiale ne doit pas dépasser 8 mg. La durée de la perfusion est de 15 minutes. La dose initiale de 8 mg peut être suivie de 2 doses intraveineuses de 8 mg, perfusées en 15 minutes avec un intervalle d'au moins 4 heures (voir rubrique 5.2).

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 entraîne 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, Zofran peut être administré par voie orale ou parentérale (intraveineuse ou intramusculaire).

Forme orale :

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.

Formes injectables :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, la dose recommandée sous forme d'injection est de 1 dose unique de 4 mg d'ondansétron à l'aide d'une injection IM ou IV lente lors de l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires déclarés, il est recommandé d'administrer 1 dose unique de 4 mg d'ondansétron sous forme d'une injection intramusculaire ou intraveineuse lente.

Population pédiatrique : PONV chez les enfants âgés à partir d'1 mois et les adolescents jusqu'à 17 ans

Forme orale :

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.

Formes injectables :

Pour la prévention des PONV chez les patients pédiatriques qui subissent une intervention chirurgicale effectuée sous anesthésie générale, Zofran peut être administré sous la forme d'une injection IV lente (pendant 30 secondes au minimum) à une dose de 0,1 mg/kg avec un maximum de 4 mg à l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des PONV après intervention chirurgicale sous anesthésie générale chez les patients pédiatriques, Zofran peut être administré sous la forme d'une injection IV lente (pendant 30 secondes au minimum) à une dose de 0,1 mg/kg avec un maximum de 4 mg.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de Zofran dans le traitement des PONV chez les enfants de moins de 2 ans.

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. Zofran 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

Zofran-Zydis contient de l'aspartame qui est une source de phénylalanine et doit donc être administré avec prudence chez les patients atteints de phénylcétonurie.

Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines

Zofran-Zydis contient également du méthyl- et du propylparahydroxybenzoate sodique (parabens), connus pour provoquer de l'urticaire, en général des réactions de type retardé telles que dermatite de contact, mais rarement une réaction immédiate avec bronchospasme.

Zofran-Zydis et les solutions injectables de Zofran contiennent respectivement moins d'une mmole de sodium (23 mg) par lyophilisat oral et par ampoule. Ils peuvent être considérées comme pratiquement sans sodium. Néanmoins, si une solution saline (solution de chlorure de sodium 0,9% p/v) est utilisée pour la dilution de Zofran solutions injectables avant l'administration, la dose de sodium reçue serait alors supérieure.

Zofran-Zydis contient 0,06 mg d'alcool (éthanol) par 8 mg lyophilisat oral équivalent à 0,23% p/p.

Zofran-Zydis contient 0,00005 mg d'alcool benzylique par 8 mg lyophilisat oral. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique est associé à un risque d'effets secondaires graves y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants.

De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans l'organisme et provoquer des effets indésirables, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale et chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

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 :

CINV

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).

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.

Phénytoïne, 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 Zofran.

Contraception

Les femmes capables de procréer doivent être informées qu'il est possible que Zofran 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 Zofran 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 de Zofran.

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$). 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 le système national de déclaration :

Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Avenue Galilée 5/03 1210 Bruxelles Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@afmps.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, F -54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail : 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) 247-85592 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu , Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/s/ante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html
---	--

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 auriculo-ventriculaire 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 (5HT₃) antagoniste, code ATC : A04A A01.

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

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 5HT dans l'intestin grêle. Cette libération provoque un réflexe de vomissement par activation des récepteurs 5HT₃ des afférents du nerf vague.

L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe.

L'activation du vague peut aussi provoquer la sécrétion de 5HT 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 5HT₃ 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 :

CINV

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 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 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 $\pm 60\%$.
 L'ondansétron est largement métabolisé et les métabolites sont excrétés dans les fèces et l'urine.
 Le pic sérique est obtenu $\pm 1,5$ 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 – 76 %.
 L'absence du cytochrome P-450 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 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 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)	T _{1/2} (h)
				Moyenne géométrique			Moyenne
S3A40319 1	Chirurgie (0,1 ou 0,2 mg/kg)	1 à 4 mois	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 1	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

Lyophilisat oral à 8 mg :

Gélatine

Mannitol

Aspartame

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique

Parahydroxybenzoate de propyle sodique

Arôme de fraise (qui contient de l'éthanol et des traces d'alcool benzylique).

Solution injectable à 4mg et 8mg :

Acide citrique monohydraté

Citrate de sodium
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Zofran solution injectable ne peut pas être administré dans la même seringue ou la même perfusion que d'autres médicaments (voir rubrique 6.6).

Zofran injectable ne sera administré qu'avec les liquides pour perfusion recommandés (voir rubrique 6.6).

6.3 Durée de conservation

Zofran-Zydis lyophilisat oral : 3 ans.
Zofran solution injectable : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Zofran-Zydis lyophilisat oral : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Zofran solution injectable : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Zofran-Zydis lyophilisat oral à 8 mg : Boîtes de 10 et 20 lyophilisats oraux en plaquette et emballage unidose.
- Zofran solution injectable à 4 mg : Boîtes de 1, 5 et 10 ampoules unidose à 4 mg/ampoule (2 ml)
- Zofran solution injectable à 8 mg : Boîtes de 1, 5 et 8 ampoules unidose à 8 mg/ampoule (4 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lyophilisat oral :

Ne pas pousser les lyophilisats oraux à travers le blister, mais retirer la feuille de protection d'un blister et extraire doucement le lyophilisat oral.

Les lyophilisats oraux doivent être placés sur la langue où ils vont se disperser en quelques secondes. Ensuite avaler.

Solution injectable :



Pour ouvrir les ampoules : cassez-les à l'aide de vos doigts au niveau du point bleu ou cassez le col des ampoules à la ligne de rupture (nouvelle ampoule à anneau de rupture). Les ampoules ne seront pas autoclavées.

Compatibilité avec les liquides pour perfusion :

Zofran injectable ne sera administré qu'avec les liquides pour perfusion recommandés. Les solutions pour perfusion doivent être préparées extemporanément. Toutefois, il a été prouvé que Zofran est stable 7 jours à température ambiante (< 25°C) sous éclairage fluorescent ou dans un réfrigérateur lorsque dilué dans les liquides pour perfusion suivants :

- chlorure de sodium à 0,9 % p/v ;
- soluté glucosé à 5 % p/v ;
- soluté de mannitol à 10 % p/v ;
- solution de Ringer;
- soluté de chlorure de potassium à 0,3 % p/v + chlorure de sodium à 0,9 % p/v ;
- soluté de chlorure de potassium à 0,3 % p/v + soluté glucosé à 5 % p/v.

Les solutions de Zofran sont stables dans :

- les poches pour perfusion en chlorure de polyvinyle;
- les trousseaux pour perfusion en chlorure de polyvinyle;
- les poches pour perfusion en polyéthylène;
- les flacons en verre de type 1;
- les seringues en polypropylène contenant soit du chlorure de sodium à 0,9 % p/v, soit du glucose à 5 % p/v, soit d'autres liquides pour perfusion compatibles.

Remarque : La préparation doit être faite dans des conditions aseptiques appropriées si la solution n'est pas utilisée le jour même.

Compatibilité avec d'autres produits :

Zofran peut être administré en perfusion intraveineuse à la dose de 1 mg par heure e.a. à partir d'une poche pour perfusion ou d'une seringue électrique branchée en Y.

Les produits suivants peuvent être administrés simultanément au niveau d'une perfusion en Y pour autant que les concentrations de Zofran soient comprises entre 16 mcg et 160 mcg/ml (c'est à dire 8 mg pour 500 ml et 8 mg pour 50 ml respectivement).

Zofran est compatible physiquement et chimiquement avec le cisplatine, le 5-fluorouracile, le carboplatine et l'étoposide pendant au moins 1 heure et avec la cyclophosphamide et la doxorubicine pendant au moins 20 minutes.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zofran-Zydis 8 mg lyophilisat oral	BE199193
Zofran 4 mg solution injectable	BE150272
Zofran 8 mg solution injectable	BE150297

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

Date de première autorisation :

Zofran-Zydis 8 mg lyophilisat oral : 23 décembre 1998

Zofran 4 mg solution injectable : 23 février 1990

Zofran 8 mg solution injectable : 23 février 1990

Date de dernier renouvellement:

Pour toutes les formes : 18 septembre 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2022

Date d'approbation : 01/2023