

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ondansetron 2 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 2 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

1 ampoule de 2 ml contient 4 mg d'ondansétron.

1 ampoule de 4 ml contient 8 mg d'ondansétron.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable, ampoule :

Solution transparente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

L'ondansétron est indiqué dans le traitement des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie, ainsi que pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires (NVPO).

Population pédiatrique

L'ondansétron est indiqué dans la prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) chez les enfants âgés de 6 mois ou plus, ainsi que dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez les enfants âgés de 1 mois ou plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour injection intraveineuse ou, après dilution, pour perfusion intraveineuse.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie

Adultes

Le potentiel émétisant des traitements anticancéreux varie en fonction des doses et des combinaisons des schémas chimiothérapeutiques et radiothérapeutiques. La voie d'administration et la dose d'ondansétron doivent être flexibles, dans la plage de 8 à 32 mg par jour, et elles seront sélectionnées comme suit.

Chimiothérapie et radiothérapie émétisantes

Chez les patients sous chimiothérapie ou radiothérapie émétisante, l'ondansétron peut être administré par voie rectale, orale (comprimés ou sirop) ou intraveineuse.

Chez la plupart des patients sous chimiothérapie ou radiothérapie émétisante, il convient d'administrer 8 mg d'ondansétron en injection intraveineuse lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) ou en perfusion intraveineuse de courte durée (15

minutes), juste avant le traitement, suivis de 8 mg par voie orale toutes les douze heures.

Pour une protection contre les vomissements tardifs ou prolongés après les 24 premières heures, le traitement oral ou rectal à l'ondansétron doit être poursuivi jusqu'à 5 jours après chaque cure thérapeutique.

Chimiothérapie hautement émétisante

Chez les patients sous chimiothérapie hautement émétisante, p. ex. sous cisplatine à forte dose, l'ondansétron peut être administré par voie orale, rectale ou intraveineuse.

Il s'est avéré que les protocoles d'administration d'ondansétron suivants ont la même efficacité au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie :

- Une dose unique de 8 mg en injection intraveineuse lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) juste avant la chimiothérapie.
- Une dose de 8 mg en injection intraveineuse lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) ou en perfusion intraveineuse de courte durée (15 minutes) juste avant la chimiothérapie, suivie de deux autres injections intraveineuses (sur une durée d'au moins 30 secondes) de 8 mg avec un intervalle de quatre heures, ou d'une perfusion constante de 1 mg/heure pendant 24 heures au maximum.
- Une dose intraveineuse initiale maximale de 16 mg, diluée dans 50-100 ml de sérum physiologique ou d'une autre solution pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et perfusée en 15 minutes au moins, immédiatement avant la chimiothérapie. La dose initiale d'ondansétron peut être suivie de deux doses intraveineuses supplémentaires de 8 mg (sur une durée d'au moins 30 secondes), administrées à quatre heures d'intervalle. Une dose unique supérieure à 16 mg ne peut pas être administrée en raison d'une augmentation dose-dépendante du risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Le choix du schéma posologique dépend du degré du potentiel émétisant.

L'efficacité de l'ondansétron en cas de chimiothérapie hautement émétisante peut être renforcée par l'administration intraveineuse unique de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone avant la chimiothérapie.

Pour une protection contre les vomissements tardifs ou prolongés après les 24 premières heures, le traitement oral ou rectal à l'ondansétron doit être poursuivi jusqu'à 5 jours après chaque cure thérapeutique.

Population pédiatrique

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) chez les enfants âgés de 6 mois ou plus et les adolescents

La dose à administrer contre les NVIC peut être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) ou du poids – voir ci-dessous. Dans les études cliniques pédiatriques, l'ondansétron a été administré par perfusion IV dilué dans 25 à 50 ml de sérum physiologique ou d'un autre liquide pour perfusion compatible et perfusé en 15 minutes ou plus.

Les doses quotidiennes totales sont plus élevées si on les calcule en fonction du poids plutôt qu'en fonction de la SC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'ondansétron doit être dilué dans du dextrose à 5 %, du chlorure de sodium à 0,9 % ou un autre liquide pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et perfusé en 15 minutes ou plus.

Aucune donnée provenant d'essais cliniques contrôlés n'est disponible à propos de l'utilisation d'ondansétron dans la prévention des NVIC retardés ou prolongés. Aucune donnée provenant d'essais cliniques contrôlés n'est disponible à propos de l'utilisation d'ondansétron contre les nausées et vomissements induits par la radiothérapie chez les enfants.

Dosage en fonction de la SC

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie par une injection intraveineuse unique de 5 mg/m². La dose intraveineuse unique ne peut pas dépasser 8 mg.

L'administration orale peut commencer 12 heures plus tard et être éventuellement poursuivie pendant au maximum 5 jours (voir Tableau 1 ci-dessous).

La dose totale sur 24 heures (administrée en doses fractionnées) ne peut pas dépasser les 32 mg prévus chez l'adulte.

Tableau 1 : Calcul en fonction de la SC de la dose à administrer en cas de chimiothérapie - Enfants âgés de 6 mois ou plus et adolescents

SC	Jour 1 (a,b)	Jours 2-6 (b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² IV + 2 mg en sirop après 12 heures	2 mg en sirop toutes les 12 heures
≥ 0,6 m ² à ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² IV + 4 mg en sirop ou en comprimé après 12 heures	4 mg en sirop ou en comprimé toutes les 12 heures
> 1,2 m ²	5 mg/m ² ou 8 mg IV + 8 mg en sirop ou en comprimé après 12 heures	8 mg en sirop ou en comprimé toutes les 12 heures

a. La dose intraveineuse ne peut pas dépasser 8 mg.

b. La dose totale sur 24 heures (administrée en doses fractionnées) ne peut pas dépasser les 32 mg prévus chez l'adulte.

Attention : toutes les formes pharmaceutiques peuvent ne pas être disponibles.

Calcul en fonction du poids corporel

Les doses quotidiennes totales sont plus élevées si on les calcule en fonction du poids plutôt qu'en fonction de la SC (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie par une injection intraveineuse unique de 0,15 mg/kg. La dose intraveineuse unique ne peut pas dépasser 8 mg.

Deux doses intraveineuses supplémentaires peuvent être administrées à 4 heures d'intervalle.

L'administration orale peut commencer 12 heures plus tard et être éventuellement poursuivie pendant au maximum 5 jours (voir Tableau 2 ci-dessous).

La dose totale sur 24 heures (administrée en doses fractionnées) ne peut pas dépasser les 32 mg prévus chez l'adulte.

Tableau 2 : Calcul en fonction du poids de la dose à administrer en cas de chimiothérapie - Enfants âgés de 6 mois ou plus et adolescents

Poids	Jour 1 ^(a,b)	Jours 2-6 ^(b)
≤ 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

a. La dose intraveineuse ne peut pas dépasser 8 mg.

b. La dose totale sur 24 heures (administrée en doses fractionnées) ne peut pas dépasser les 32 mg prévus chez l'adulte.

Attention : toutes les formes pharmaceutiques peuvent ne pas être disponibles.

Sujets âgés

Chez les patients âgés de 65 à 74 ans, on peut utiliser le même schéma posologique que chez les adultes. Toutes les doses intraveineuses doivent être diluées dans 50-100 ml de sérum physiologique ou d'un autre liquide pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et perfusées en 15 minutes.

Chez les patients âgés de 75 ans ou plus, la dose intraveineuse initiale d'Ondansetron ne peut pas dépasser 8 mg. Toutes les doses intraveineuses doivent être diluées dans 50-100 ml de sérum physiologique ou d'un autre liquide pour perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et perfusées en 15 minutes. La dose initiale de 8 mg peut être suivie de deux autres doses intraveineuses de 8 mg, perfusées en 15 minutes et administrées à au moins quatre heures d'intervalle (voir rubrique 5.2).

Voir aussi sous « Populations particulières ».

Nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

Adultes

Prévention des NVPO

Pour la prévention des NVPO, l'ondansétron peut être administré par voie orale ou intraveineuse.

L'ondansétron peut être administré en dose unique de 4 mg, sous forme d'injection intraveineuse lente, lors de l'induction de l'anesthésie.

Traitement de NVPO existants

Pour le traitement de NVPO existants, on recommande une dose unique de 4 mg en injection intraveineuse lente.

Population pédiatrique

NVPO chez les enfants âgés de 1 mois ou plus et les adolescents

Pour la prévention des NVPO chez les enfants qui subissent une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, l'ondansétron peut être administré en injection intraveineuse unique et lente (30 secondes minimum), à raison d'une dose de 0,1 mg/kg et avec un maximum de 4 mg, avant, pendant ou après l'induction de la narcose.

Pour le traitement des NVPO consécutifs à une intervention chirurgicale sous anesthésie générale chez les enfants, l'ondansétron peut être administré en injection

intraveineuse unique et lente (30 secondes minimum), à raison d'une dose de 0,1 mg/kg et avec un maximum de 4 mg.

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'utilisation d'ondansétron dans le traitement des NVPO chez les enfants de moins de 2 ans.

Sujets âgés

On ne dispose que d'une expérience limitée en ce qui concerne l'utilisation d'ondansétron dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires (NVPO) chez les sujets âgés. Toutefois, l'ondansétron est bien toléré par les patients de plus de 65 ans sous chimiothérapie.

Voir aussi sous « Populations particulières ».

Populations particulières

Patients souffrant d'insuffisance rénale

La dose quotidienne, la fréquence d'administration ou le mode d'administration ne doivent pas être adaptés.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

La clairance de l'ondansétron diminue significativement et la demi-vie sérique augmente significativement chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Chez ces patients, il ne faut pas dépasser une dose totale quotidienne de 8 mg et, dès lors, l'administration parentérale ou orale est recommandée.

Patients métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine

La demi-vie d'élimination de l'ondansétron n'est pas altérée chez les sujets classés comme métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. En conséquence, l'administration répétée chez ces patients produira des taux d'exposition au médicament similaires à ceux observés dans la population générale. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose quotidienne ou la fréquence d'administration.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'ondansétron ou à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃ (p. ex. granisétron, dolasétron) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Compte tenu des notifications d'hypotension marquée et de perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients qui présentaient une hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃. Les problèmes respiratoires doivent être traités sur le plan symptomatique, et les cliniciens doivent leur prêter une attention toute particulière, car ils peuvent représenter des signes avant-coureurs d'une réaction d'hypersensibilité.

Étant donné qu'à ce jour, on ne dispose que de peu d'expérience concernant l'usage d'ondansétron chez les patients cardiaques, la prudence s'impose en cas d'administration concomitante d'ondansétron et d'agents anesthésiques chez les patients qui présentent des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque ou chez les patients traités par antiarythmiques ou bêta-bloquants.

Rarement, et principalement avec Ondansetron intraveineux, des modifications transitoires de l'électrocardiogramme ont été rapportées, y compris un allongement de l'intervalle QT.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de manière dose-dépendante (voir rubrique 5.1). Après la mise sur le marché, des cas de torsades de pointes ont en outre été signalés chez des patients sous ondansétron. L'ondansétron sera évité chez les patients souffrant du syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients qui ont développé ou qui pourraient développer un allongement de l'intervalle QTc, y compris les patients présentant des troubles électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies, des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, ou les patients traités par des agents antiarythmiques, des bêtabloquants ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QTc ou des troubles électrolytiques.

Une éventuelle hypokaliémie ou hypomagnésémie doit être corrigée avant d'administrer l'ondansétron.

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.

Après la mise sur le marché, il y a eu des notifications de syndrome sérotoninergique potentiellement mortel (incluant une altération de l'état psychique, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux) suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)) et la buprénorphine. Si un traitement concomitant par ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques se justifie cliniquement, il est conseillé de mettre le patient sous observation appropriée.

L'ondansétron allonge le temps de transit colique. Dès lors, les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent être mis sous monitoring après l'administration.

Chez les patients subissant une chirurgie adénotonsillaire, la prévention des nausées et des vomissements par l'ondansétron peut masquer une hémorragie occulte. C'est pourquoi ces patients doivent faire l'objet d'un suivi minutieux après l'administration d'ondansétron.

Ondansetron doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction hépatique est altérée.

Population pédiatrique :

Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents chimiothérapeutiques hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés afin de rechercher toute altération de la fonction hépatique.

NVIC :

Si on calcule la dose en mg/kg et si on l'administre trois fois à 4 heures d'intervalle, la dose quotidienne totale est plus élevée qu'en cas d'injection d'une dose unique de

5 mg/m² suivie d'une administration orale. L'efficacité comparée de ces deux schémas d'administration différents n'a pas été étudiée dans des essais cliniques. Les deux schémas présentent une efficacité similaire selon une comparaison en essai croisé (voir rubrique 5.1).

Excipients à effet notoire

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

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

Rien n'indique que l'ondansétron induit ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments administrés simultanément avec l'ondansétron. Des études spécifiques ont montré l'absence d'interaction entre l'ondansétron et l'alcool, le témazépam, le furosémide, l'alfentanil, le tramadol, la morphine, la lidocaïne, le thiopental ou le propofol.

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs enzymes du cytochrome P450: CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. Étant donné le grand nombre d'enzymes métaboliques capables de métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou l'activité réduite d'un enzyme (p. ex. déficience génétique en CYP2D6) est normalement compensée par d'autres enzymes, ce qui ne devrait entraîner que peu ou pas de changement significatif de la clairance totale ou de la dose nécessaire d'ondansétron.

La prudence est de mise lors de l'administration concomitante d'ondansétron et de médicaments allongeant l'intervalle QT et/ou induisant des anomalies électrolytiques (voir rubrique 4.4).

L'utilisation d'ondansétron avec des médicaments allongeant l'intervalle QT peut entraîner un allongement supplémentaire de cet intervalle.

L'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments cardiotoxiques (p. ex. anthracyclines (comme la doxorubicine, la daunorubicine), d'anticorps monoclonaux (comme le trastuzumab), d'antibiotiques (comme l'érythromycine), d'antimycosiques (comme le kétoconazole), d'antiarythmiques (comme l'amiodarone) et de bêtabloquants (comme l'aténolol ou le timolol) peut augmenter le risque d'arythmies (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques (p. ex. ISRS et IRSN)

Après la mise sur le marché, il y a eu des notifications de syndrome sérotoninergique (incluant une altération de l'état psychique, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires) suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris des ISRS et des IRSN) et la buprénorphine (voir rubrique 4.4).

Apomorphine

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec le traitement par ondansétron et apomorphine. Des effets indésirables tels qu'une hypotension, une syncope, une bradycardie et des convulsions sont apparus de 18 à 34 minutes après l'administration d'apomorphine chez 3 volontaires en bonne santé qui avaient reçu 8 mg d'ondansétron par jour pendant 3 jours. L'administration concomitante de chlorhydrate d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Phénytoïne, carbamazépine et rifampicine

Chez les patients traités par des inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, carbamazépine et rifampicine), la clairance orale de l'ondansétron augmente et les concentrations sanguines d'ondansétron diminuent.

Tramadol

Des données issues d'études de petite échelle indiquent que l'ondansétron est susceptible de réduire l'activité 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

On ignore si l'ondansétron passe dans le lait maternel. Des données relatives à l'effet de l'ondansétron sur le nourrisson ou sur la lactation ne sont pas disponibles. Les tests ont démontré que l'ondansétron passe dans le lait des animaux en lactation (voir rubrique 5.3). Il est donc conseillé aux mères sous ondansétron de ne pas allaiter leur bébé.

Test de grossesse

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

Contraception

Les femmes capables de procréer doivent être informées qu'il est possible que l'ondansétron puisse nuire au développement du fœtus. Il est recommandé aux femmes capables de procréer et sexuellement actives d'utiliser un moyen de contraception fiable (méthodes avec un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant le traitement par ondansétron et pendant les deux jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe aucune information relative aux effets de l'ondansétron sur la fertilité humaine.

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

Ondansetron n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Dans les tests psychomoteurs, l'ondansétron n'altère pas les performances et n'induit pas de sédation. La pharmacologie de l'ondansétron ne prédit aucun effet néfaste sur ces activités.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les événements très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données issues des essais cliniques. L'incidence observée sous placebo a été prise en compte. Les événements rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des notifications spontanément émises depuis la mise sur le marché.

Les fréquences suivantes sont estimées à la dose d'ondansétron généralement recommandée en fonction de l'indication et de la présentation.

Affections du système immunitaire

Rare: Réactions immédiates d'hypersensibilité, parfois sévères pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie. Des réactions d'hypersensibilité ont aussi été observées chez des patients hypersensibles à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃.

Affections du système nerveux

Très fréquent: Céphalées
Peu fréquent: Crises d'épilepsie, troubles du mouvement (y compris réactions extrapyramidales telles que réactions dystoniques, crises oculogyres et dyskinésie)¹. Crampes musculaires.
Rare: Etourdissement, principalement lors de l'administration intraveineuse rapide d'ondansétron.

Affections oculaires

Rare: Troubles visuels transitoires (p. ex. vision floue) principalement lors de l'administration intraveineuse.
Très rare: Cécité passagère, principalement pendant l'administration par voie intraveineuse².

Affections cardiaques

Peu fréquent: Arythmies, douleurs thoraciques avec ou sans sous-décalage du segment ST, et bradycardie.
Rare: Allongement de l'intervalle QTc (y compris torsades de pointes).
Très rare: Tachycardie ventriculaire
Indéterminée : Ischémie myocardique (voir rubrique 4.4)

Affections vasculaires

Fréquent: Sensation de chaleur ou rougeur du visage.
Peu fréquent: Hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent: Hoquet.

Affections gastro-intestinales

Fréquent: Constipation.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: Des augmentations asymptomatiques des valeurs de la fonction hépatique ont été observées³.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare: Éruption cutanée toxique, y compris nécrolyse épidermique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: Réactions locales au site d'injection IV.

¹ Effet observé sans signe définitif de séquelles cliniques persistantes.

² La plupart des cas de cécité rapportés se sont rétablis dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques comprenant du cisplatine. Certains cas de cécité passagère ont été signalés comme étant d'origine corticale.

³ Ces événements ont été fréquemment observés chez des patients traités par une chimiothérapie à base de cisplatine.

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

L'expérience relative au surdosage d'ondansétron est limitée. Dans la majorité des cas, les symptômes étaient similaires à ceux déjà notifiés chez des patients traités aux doses recommandées (voir rubrique 4.8).

Les symptômes rapportés étaient les suivants : troubles de la vision, constipation sévère, hypotension et épisode vaso-vagal accompagné d'un bloc AV du 2^e degré transitoire. Ces symptômes ont toujours complètement disparu.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de manière dose-dépendante. Un monitoring ECG est conseillé en cas de surdosage.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'ondansétron. En cas de suspicion de surdosage, il convient donc d'instaurer un traitement symptomatique de support.

L'utilisation d'ipécaçuana pour traiter un surdosage en ondansétron n'est pas recommandée, car les patients ont peu de chances d'y répondre du fait de l'action antiémétique propre à 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 : antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine(5-HT₃).

Code ATC : A04AA01.

Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste puissant et hautement sélectif des récepteurs 5-HT₃. Son mécanisme d'action exact dans le contrôle des nausées et des vomissements n'est pas connu. Les agents chimiothérapeutiques et la radiothérapie pourraient provoquer la libération de 5-HT dans l'intestin grêle, et induire ainsi un réflexe de vomissement par activation des fibres afférentes du nerf vague via les récepteurs 5-HT₃. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe. L'activation des fibres afférentes du nerf vague peut également provoquer la sécrétion de 5-HT au niveau de l'area postrema (plancher du quatrième ventricule cérébral), ce qui peut induire des vomissements via un mécanisme central. L'effet de l'ondansétron dans le traitement des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie est donc probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5-HT₃ sur les neurones, à la fois dans le système nerveux central et périphérique. Le mécanisme d'action en cas de nausées et de vomissements postopératoires est inconnu, mais il pourrait y avoir des similitudes avec les nausées et vomissements dus aux cytotoxiques.

Une étude pharmacopsychologique impliquant des volontaires n'a révélé aucun effet sédatif pour l'ondansétron.

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

Le rôle de l'ondansétron en cas de vomissements causés par les opiacés n'est pas connu.

Allongement de l'intervalle QT

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude en double aveugle, randomisée, contre placebo et comparateur actif (moxifloxacine), avec permutation croisée, menée chez 58 hommes et femmes adultes sains. Les doses d'ondansétron comportaient 8 mg et 32 mg perfusés par voie intraveineuse en 15 minutes. Avec la dose testée la plus élevée de 32 mg, la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) du QTcF par rapport au placebo a été de 19,6 (21,5) msec après correction pour la valeur initiale. Avec la dose testée la plus faible de 8 mg, la

différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) du QTcF par rapport au placebo a été de 5,8 (7,8) msec après correction pour la valeur initiale. Dans cette étude, il n'y a pas eu de mesures du QTcF supérieures à 480 msec et aucun allongement du QTcF n'a été supérieur à 60 msec. On n'a observé aucune modification significative des intervalles électrocardiographiques PR ou QRS mesurés.

Population pédiatrique

NVIC

L'efficacité de l'ondansétron dans la maîtrise des vomissements et nausées induits par la chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée dans un essai randomisé en double aveugle mené sur 415 patients âgés de 1 à 18 ans (S3AB3006). Les jours d'administration de la chimiothérapie, les patients recevaient soit de l'ondansétron 5 mg/m² par voie intraveineuse et de l'ondansétron 4 mg par voie orale après 8 à 12 h, soit de l'ondansétron 0,45 mg/kg par voie intraveineuse et un placebo par voie orale après 8 à 12 h. Après la chimiothérapie, les deux groupes recevaient 4 mg de sirop d'ondansétron deux fois par jour pendant 3 jours. Au pire jour de la chimiothérapie, on a observé une maîtrise complète des vomissements de 49% (sous 5 mg/m² par voie intraveineuse et ondansétron 4 mg par voie orale) et de 41 % (sous 0,45 mg/kg par voie intraveineuse et placebo par voie orale). Après la chimiothérapie, les deux groupes recevaient 4 mg de sirop d'ondansétron deux fois par jour pendant 3 jours. Il n'y a eu aucune différence au niveau de l'incidence globale ou de la nature des effets indésirables entre les deux groupes de traitement.

Un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo et mené sur 438 patients âgés de 1 à 17 ans (S3AB4003) a démontré une maîtrise complète des vomissements au pire jour de la chimiothérapie chez :

- 73 % des patients quand l'ondansétron était administré par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/m² par voie intraveineuse en association avec 2 à 4 mg de dexaméthasone par voie orale
- 71% des patients quand l'ondansétron était administré en sirop à la dose de 8 mg en association avec 2 à 4 mg de dexaméthasone par voie orale le jour de la chimiothérapie.

Après la chimiothérapie, les deux groupes recevaient 4 mg de sirop d'ondansétron deux fois par jour pendant 2 jours. Il n'y a eu aucune différence au niveau de l'incidence globale ou de la nature des effets indésirables entre les deux groupes de traitement.

L'efficacité de l'ondansétron a été évaluée sur 75 enfants âgés de 6 à 48 mois dans une étude ouverte, non comparative et à volet unique (S3A40320). Tous les enfants recevaient trois doses de 0,15 mg d'ondansétron par kg par voie intraveineuse : 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, puis 4 et 8 heures après la première dose. Une maîtrise complète des vomissements a été obtenue chez 56% des patients.

Une autre étude ouverte, non comparative et à volet unique (S3A239), a évalué l'efficacité de l'administration d'une dose intraveineuse de 0,15 mg/kg d'ondansétron suivie de celle de deux doses orales d'ondansétron de 4 mg pour les enfants âgés de moins de 12 ans et de 8 mg pour les enfants âgés de 12 ans ou plus (nombre total d'enfants n = 28). Une maîtrise complète des vomissements a été obtenue chez 42% des patients.

NVPO

L'efficacité d'une dose unique d'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée sur 670 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge

postconceptionnel égal ou supérieur à 44 semaines, poids supérieur ou égal à 3 kg). Les sujets admis étaient appelés à subir une intervention chirurgicale programmée sous anesthésie générale et présentaient un statut ASA (American Society of Anaesthesiologists) égal ou inférieur à III. Une dose unique d'ondansétron de 0,1 mg/kg était administrée dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie. La proportion de sujets ayant connu au moins un épisode de vomissements au cours de la période d'évaluation de 24 heures (ITT) s'est révélée supérieure sous placebo que sous ondansétron (28% contre 11% $p < 0,0001$).

Quatre études en double aveugle et contrôlées par placebo ont été conduites chez 1469 patients de sexe masculin et féminin (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 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)), soit un placebo (nombre de patients = 734). Le médicament à l'étude était administré sur une durée d'au moins 30 secondes, juste avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron était significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne la prévention des nausées et des vomissements. Les résultats de ces études sont résumés au Tableau 3.

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

Etude	Critère d'évaluation	Ondansétron %	Placebo %	Valeur de p
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	pas de nausées	64	51	0,004
S3GT11	pas de vomissements	60	47	0,004

CR = pas d'épisodes émétiques, de secours ou de retrait

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à une administration orale, intramusculaire ou intraveineuse, la distribution de l'ondansétron est similaire, avec un temps de demi-vie terminal d'environ 3 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 140 l. L'administration intramusculaire et intraveineuse d'ondansétron donne une exposition systémique équivalente.

Une perfusion intraveineuse de 4 mg d'ondansétron en 5 minutes entraîne des pics de concentration plasmatique d'environ 65 ng/ml. Après administration intramusculaire d'ondansétron, des concentrations plasmatiques maximales d'environ 25 ng/ml sont atteintes dans les 10 minutes qui suivent l'injection.

L'ondansétron ne se lie pas fortement aux protéines (70-76%). L'ondansétron est principalement éliminé de la circulation par le foie, via une métabolisation par plusieurs enzymes. Moins de 5 % de la dose absorbée sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. L'administration répétée n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron.

Populations particulières de patients

Différences entre les sexes

Des différences entre les sexes au niveau de l'élimination de l'ondansétron ont été démontrées. Après administration orale, on note chez les femmes un taux d'absorption plus élevé et une clairance systémique et un volume de distribution moins élevés (ajusté par rapport au poids).

Population pédiatrique :

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

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n = 19) soumis à une intervention chirurgicale, la clairance normalisée en fonction du poids était en moyenne 30% plus lente que chez les enfants âgés de 5 à 24 mois (n = 22) mais comparable à celle des sujets âgés de 3 à 12 ans. La demi-vie signalée au sein de la population des patients âgés de 1 à 4 mois était en moyenne de 6,7 heures contre 2,9 heures dans les tranches d'âge comprises entre 5 et 24 mois et 3 à 12 ans. Les différences observées sur le plan des paramètres pharmacocinétiques dans la population des patients âgés de 1 à 4 mois s'expliquent en partie par le pourcentage plus élevé d'eau corporelle totale que présentent les nouveau-nés et les nourrissons, et donc par le plus large volume de distribution dont disposent les médicaments solubles dans l'eau, tels que l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans soumis à une intervention chirurgicale programmée sous anesthésie générale, les valeurs absolues de la clairance et du volume de distribution de l'ondansétron étaient toutes deux comparativement inférieures à celles observées chez les patients adultes. Ces deux paramètres augmentaient de façon linéaire en fonction du poids, et à partir de 12 ans, leurs valeurs étaient proches de celles constatées chez les jeunes adultes. Quand la clairance et le volume de distribution étaient normalisés en fonction du poids corporel, les valeurs de ces paramètres étaient similaires dans les différentes tranches d'âge. Le calcul de la dose en fonction du poids compense les variations liées à l'âge et permet de normaliser efficacement l'exposition systémique des patients pédiatriques.

Une analyse pharmacocinétique de population a été menée sur 74 enfants cancéreux âgés de 6 à 48 mois et 41 patients chirurgicaux âgés de 1 à 24 mois après une administration intraveineuse d'ondansétron. Selon les paramètres pharmacocinétiques de la population des patients âgés de 1 à 48 mois, l'administration de la dose calculée sur la base de la dose adulte (3 injections intraveineuses de 0,15 mg/kg à 4 heures d'intervalle) entraînerait une exposition systémique (ASC) comparable à celle observée chez les patients pédiatriques soumis à une intervention chirurgicale (âgés de 5 à 24 mois) ou atteints d'un cancer (âgés de 3 à 12 ans) traités à des posologies similaires, comme le montre le Tableau 3. Cette exposition (ASC) cadre avec la relation exposition-efficacité précédemment décrite chez les enfants cancéreux, qui révélait un taux de réponse de 50 à 90 % pour des valeurs d'ASC comprises entre 170 et 250 ng.h/ml.

Tableau 3. Pharmacocinétique chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 18 ans

Etude	Population de patients (Dose intraveineuse)	Age	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd _{ss} (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 PK ^{2,3}	Cancer/Chirurgie (0,15 mg/kg toutes les 4h/ 0,1 ou 0,2 mg/kg)	1 à 48 mois	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	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 4h)	4 à 18 ans	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Administration intraveineuse unique d'ondansétron : 0,1 ou 0,2 mg/kg

2 Population des patients PC : 64 % de patients cancéreux et 36 % de patients chirurgicaux.

3 Présentation des estimations relatives à la population; ASC calculée après une administration de 0,15 mg/kg.

4 Administration intraveineuse unique d'ondansétron : 2 mg (3 à 7 ans) ou 4 mg (8 à 12 ans)

On a réalisé une analyse pharmacocinétique de population auprès de 428 sujets (patients cancéreux, patients chirurgicaux et volontaires en bonne santé) âgés de 1 mois à 44 ans, après l'administration intraveineuse d'ondansétron. Sur la base de cette analyse, l'exposition systémique (AUC) de l'ondansétron après une administration orale ou IV à des enfants et des adolescents était comparable à celle observée chez les adultes, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume était lié à l'âge et était moindre chez les adultes par rapport aux nourrissons et aux enfants. La clairance était liée au poids, mais pas à l'âge, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure à l'existence d'une diminution supplémentaire au niveau de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois, ou simplement à une variabilité inhérente due au faible nombre de sujets étudiés, appartenant à ce groupe d'âge. Etant donné que les patients âgés de moins de 6 mois ne recevront qu'une seule dose en cas de NVPO, on ne s'attend pas à ce qu'une diminution de la clairance ait une signification clinique.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine comprise entre 15 et 60 ml/min), la clairance systémique et le volume de distribution diminuent tous les deux après l'administration intraveineuse d'ondansétron, donnant lieu à une augmentation légère, mais cliniquement non significative, de la demi-vie d'élimination (5,4 heures). Une étude réalisée chez des patients souffrant d'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.

Sujets 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, la grande variabilité interindividuelle s'est traduite par un chevauchement important des paramètres pharmacocinétiques entre les sujets jeunes (< 65 ans) et les sujets 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'étayer une adaptation des recommandations posologiques chez les patients âgés.

Sur la 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 âgés de 75 ans ou plus que chez les jeunes adultes. Des informations spécifiques sont fournies concernant la posologie à utiliser chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans pour l'administration IV (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, la clairance systémique de l'ondansétron diminue fortement, avec une augmentation de la demi-vie d'élimination (15 à 32 heures) et une biodisponibilité orale (près de 100 %) due à une baisse du métabolisme présystémique.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, des animaux gravides ont reçu des doses orales d'ondansétron atteignant, respectivement, 15 mg/kg/jour et 30 mg/kg/jour, durant la période de l'organogenèse. À l'exception d'une légère diminution de la prise de poids de la mère chez le lapin, aucun effet significatif de l'ondansétron n'a été observé sur les mères ni sur le développement de la progéniture. À des doses de 15 mg/kg/jour chez le rat et de 30 mg/kg/jour chez le lapin, la dose maternelle était d'environ 4,5 et 18 fois supérieure à la dose orale maximale recommandée chez l'homme, à savoir 32 mg/jour sur la base de la surface corporelle. Lors d'études de toxicité sur le développement prénatal et postnatal, des rates gravides ont reçu des doses orales d'ondansétron atteignant 15 mg/kg/jour, du jour 17 de la gestation jusqu'à la mise-bas au jour 21. À l'exception d'une augmentation légèrement moindre du poids de la mère et d'une petite perte de poids de la progéniture au cours de la période postnatale, aucun effet n'a été observé sur les rates gravides ni sur le développement prénatal et postnatal de leur progéniture, y compris sur les performances de reproduction de la génération F1 accouplée. Une perte de poids a également été observée à la dose la plus faible de 1 mg/kg/jour. À la dose de 15 mg/kg/jour chez le rat, la dose maternelle était d'environ 4,5 fois supérieure à la dose orale maximale recommandée chez l'homme, à savoir 32 mg/jour sur la base de la surface corporelle.

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

Une étude menée sur des clones de canaux ioniques cardiaques humains a montré que l'ondansétron peut exercer une influence sur la repolarisation du cœur par inhibition

des canaux potassiques HERG. La pertinence clinique de cette influence n'est pas claire. Un allongement de l'intervalle QT dépendant de la dose a été observé lors d'une vaste étude portant sur l'intervalle QT chez des volontaires (voir rubrique 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide citrique monohydraté
Citrates de sodium
Eau pour injection

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture, il convient de jeter toute solution résiduelle.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

Après dilution, la solution pour perfusion doit être administrée immédiatement. Elle ne peut en aucun cas être conservée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule en verre de type 1, de couleur ambre, contenant 2 ml ou 4 ml de solution.
Présentations : 1, 2, 5 et 10 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Exclusivement réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être jetée. La solution doit être inspectée visuellement avant l'usage (après dilution également). On ne peut utiliser que des solutions limpides, qui ne contiennent pratiquement aucune particule.

Le produit peut être dilué avec les solutions pour perfusion suivantes : chlorure de sodium à 0,9 %, glucose à 5 %, mannitol à 10 %, chlorure de potassium à 0,3 % + chlorure de sodium à 0,9 %, chlorure de potassium à 0,3 % + glucose à 5 % et lactate de Ringer pour perfusion.

Les emballages et les médicaments non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie ou au lieu de collecte local conformément à la réglementation en vigueur.

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

Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Ondansetron 2 mg/ml solution injectable : BE282694 (ampoule de 2 ml)
Ondansetron 2 mg/ml solution injectable : BE282712 (ampoule de 4 ml)

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

Date de première autorisation : 02/05/2006
Date de dernier renouvellement : 04/10/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

La dernière date à laquelle ce texte a été approuvé est /202.