

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ONDANSETRON KABI 2 mg/ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ondansétron2 mg

Sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté2,50 mg

Pour 1 ml de solution injectable.

- Une ampoule de 2 ml contient 4 mg d'ondansétron.
- Une ampoule de 4 ml contient 8 mg d'ondansétron.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.
- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant à partir de 6 mois.
- Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois.
- Traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant à partir de 1 mois.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique ou la radiothérapie

La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée, en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie.

Dans certaines circonstances (utilisation de substances cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...), une association à une corticothérapie et/ou une dose plus élevée d'ondansétron pourront être utilisées d'emblée. Les différents schémas d'administration d'ondansétron peuvent être les suivants :

- 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) avant le début du traitement cytotoxique, suivis d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures ou suivis de 2 injections de 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) à 4 heures d'intervalle.
- ou jusqu'à 16 mg avant le début du traitement cytotoxique. Cette dose peut être suivie par 2 injections supplémentaires de 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) à 4 heures d'intervalle.

Les doses IV supérieures à 8 mg jusqu'à la dose maximale de 16 mg en IV, doivent être diluées dans 50 à 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% ou toute autre solution compatible (voir « *Compatibilité avec les liquides de perfusion* ») et administrée en perfusion d'au moins 15 minutes.

Les doses IV inférieures ou égales à 8 mg ne nécessitent pas d'être diluées et peuvent être administrées en IV lente sur plus de 30 secondes.

Une dose unique supérieure à 16 mg par voie IV ne doit 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).

Nausées et vomissements post-opératoires

La dose est de 4 mg en IV lente (d'au moins 30 secondes).

Population pédiatrique

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de 6 mois et les adolescents

La dose peut être calculée à partir de la surface corporelle (Body Surface Area BSA) ou du poids – cf ci-après. La dose journalière calculée à partir du poids est supérieure à celle calculée à partir de la surface corporelle (voir rubriques 4.4. et 5.1.).

L'ondansétron injectable doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou dans tout autre liquide de perfusion compatible et administré en perfusion intraveineuse pendant au moins 15 minutes.

Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou prolongés induits par les traitements cytotoxiques. Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de l'ondansétron pour les nausées et vomissements induits par la radiothérapie chez l'enfant.

Dose calculée à partir de la surface corporelle : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

ONDANSETRON KABI doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m², n'excédant pas 8 mg.

Un relais par la forme orale peut débuter douze heures plus tard et pourra être poursuivi pendant 5 jours (Tableau 1).

La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs prises) ne doit pas excéder la dose adulte de 32 mg.

Tableau 1 : Dose calculée à partir de la surface corporelle pour les chimiothérapies – Enfants âgés de plus de 6 mois et adolescents.

Surface Corporelle	Jour 1 ^(a, b)	Jours 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² IV 2 mg forme orale après 12 h	2 mg forme orale toutes les 12 h
≥ 0,6 m ² à ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² IV puis 4 mg forme sirop, comprimé ^c ou lyophilisat oral après 12 h	4 mg forme sirop, comprimé ^c ou lyophilisat oral toutes les 12 h
> 1,2 m ²	5 mg/m ² IV ou 8 mg IV puis 8 mg forme sirop, comprimé ^c ou lyophilisat oral après 12 h	8 mg forme sirop, comprimé ^c ou lyophilisat oral toutes les 12 h

^a La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.

b La dose totale sur 24 heures ne doit pas excéder la dose adulte de 32 mg.

c La forme comprimé n'est pas adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Dose calculée à partir du poids : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

ONDANSETRON KABI doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg, n'excédant pas 8 mg.

Deux doses intraveineuses supplémentaires pourront ensuite être administrées à intervalles de 4 heures.

Un relais par voie orale peut débuter douze heures plus tard et pourra être poursuivi jusqu'à 5 jours (Tableau 2).

La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs prises) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Tableau 2 : Dose calculée à partir du poids pour les chimiothérapies – Enfants âgés de plus de 6 mois 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 h	2 mg forme sirop toutes les 12 h
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg IV toutes les 4 h	4 mg forme sirop, comprimé ^c ou lyophilisat oral, toutes les 12 h

a La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.

b La dose totale sur 24 heures ne doit pas excéder la dose adulte de 32 mg.

c La forme comprimé n'est pas adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants à partir de 1 mois et les adolescents

Pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique d'ondansétron peut être administrée par injection IV lente (pendant au moins 30 secondes) à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg, que ce soit avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique d'ondansétron peut être administrée par injection IV lente (pendant au moins 30 secondes) à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ONDANSETRON KABI dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants de moins de 2 ans.

Patients âgés

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie

Toutes les injections intraveineuses doivent être diluées dans 50 à 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% ou toute autre solution compatible (voir « Compatibilité avec les liquides de perfusion ») et administrées en perfusion d'au moins 15 minutes à au moins 4 heures d'intervalle.

Chez les patients âgés de 65 ans à 74 ans, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte. La dose initiale administrée en perfusion d'au moins 15 minutes est de 8 à 16 mg. Elle peut être suivie de 2 doses de 8 mg administrées en perfusion d'au moins 15 minutes et administrées à au moins 4 heures d'intervalle.

Chez les patients de 75 ans et plus, la dose intraveineuse initiale de ONDANSETRON KABI ne doit pas dépasser 8 mg administrée en perfusion d'au moins 15 minutes. Elle peut être suivie par deux autres injections intraveineuses de 8 mg en perfusion d'au moins 15 minutes administrées à au moins 4 heures d'intervalle (voir rubrique 5.2).

Nausées et vomissements postopératoires

Les données sur l'utilisation de l'ondansétron chez le sujet âgé sont limitées.

Insuffisants hépatiques

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg par voie IV chez ces patients.

Insuffisants rénaux

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.

Patients métaboliseurs lents

Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome P450 n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.

Compatibilité avec les liquides de perfusion :

En accord avec les bonnes pratiques pharmaceutiques, les solutions de perfusion doivent être préparées extemporanément. Toutefois, il a été prouvé que l'ondansétron injectable est stable 7 jours à température ambiante (au-dessous de 25°C) sous éclairage fluorescent ou dans un réfrigérateur lorsqu'il est dilué dans les liquides de perfusion suivants :

- Chlorure de Sodium à 0,9%.
- Soluté glucosé à 5%.
- Soluté de Mannitol à 10%.
- Solution de Ringer.
- Soluté de chlorure de potassium à 0,3% + chlorure de sodium à 0,9%.
- Soluté de chlorure de potassium à 0,3% + soluté glucosé à 5%.

Des études de compatibilité ont été effectuées, les solutions d'ondansétron sont stables :

- dans les poches à perfusion en chlorure de polyvinyle,
- dans les nécessaires de perfusion en chlorure de polyvinyle,
- dans les poches de perfusion en polyéthylène,
- dans les flacons en verre de type 1.

Les solutions d'ondansétron dans un soluté de chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5% administrées dans des seringues en polypropylène sont stables. On peut donc considérer que l'ondansétron injectable, dilué avec les autres liquides de perfusion compatibles, est stable dans des seringues en polypropylène.

Remarque : La préparation doit être faite dans des conditions aseptiques appropriées.

Compatibilité avec d'autres produits :

L'ondansétron peut être administré en perfusion intraveineuse à partir d'une poche de perfusion ou d'une seringue électrique.

Les produits suivants peuvent être administrés simultanément au niveau d'une perfusion en Y pour peu que les concentrations d'ondansétron soient comprises entre 16 µg/ml et 160 µg/ml (c'est-à-dire 8 mg pour 500 ml et 8 mg pour 50 ml respectivement) :

- Cisplatine :

A des concentrations n'excédant pas 0,48 mg/ml (c'est-à-dire 240 mg dans 500 ml) administrées sur 1 à 8 heures.

- 5-Fluoro-uracile :

A des concentrations n'excédant pas 0,8 mg/ml (c'est-à-dire 2,4 g dans 3 l ou 400 mg dans 500 ml) administrées à un débit d'au moins 20 ml par heure (500 ml par 24 heures). Des concentrations plus élevées de 5-fluorouracile peuvent provoquer une précipitation

d'ondansétron. Les perfusions de 5-fluoro-uracile peuvent contenir jusqu'à 0,045% de chlorure de magnésium en addition des autres excipients compatibles.

- Carboplatine :

A des concentrations allant de 0,18 mg/ml à 9,9 mg/ml (c'est-à-dire 90 mg dans 500 ml à 990 mg dans 100 ml), administrées sur une période de 10 minutes à une heure.

- Etoposide :

A des concentrations allant de 0,14 mg/ml à 0,25 mg/ml (c'est-à-dire 72 mg dans 500 ml à 250 mg dans 1 litre), administrées sur une période de 30 minutes à une heure.

- Cyclophosphamide :

A des doses de 100 mg à 1 g diluées avec de l'eau pour préparation injectable, 5 ml pour 100 mg de cyclophosphamide selon les recommandations du fabricant et administrées en bolus IV sur environ 5 minutes.

- Doxorubicine :

A des doses de 10 à 100 mg reconstituées avec de l'eau pour préparation injectable, 5 ml pour 10 mg de doxorubicine selon les recommandations du fabricant et administrées en bolus IV sur environ 5 minutes.

- Ceftazidime :

A des doses de 250 mg à 2000 mg diluées dans de l'eau pour préparation injectable selon les recommandations du fabricant (c'est-à-dire 2,5 ml pour 250 mg et 10 ml pour 2 g de ceftazidime) et administrées en bolus IV sur environ 5 minutes.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients de la solution injectable.

Utilisation concomitante d'apomorphine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Un bilan cardio-vasculaire doit être effectué en cas de survenue de douleurs thoraciques et de syncope, ou de troubles du rythme cardiaque.

Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃.

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

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir rubrique 5.1). De plus, des cas de torsade de Pointes ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par ondansétron.

L'utilisation de l'ondansétron n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients susceptibles de développer ou ayant un allongement de l'intervalle QTc, y compris les patients présentant des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies ou les patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques.

Des cas d'ischémie myocardique ont été signalés chez des patients traités par l'ondansétron. Chez certains patients, en particulier en cas d'administration par voie intraveineuse, des symptômes sont apparus immédiatement après l'administration d'ondansétron. Les patients doivent être alertés des signes et symptômes d'ischémie myocardique.

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

Des cas de syndrome sérotoninergique (avec troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés après commercialisation suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)). Si l'utilisation d'ondansétron avec des médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifiée, une surveillance appropriée du patient est recommandée.

Chez des patients subissant une chirurgie adénoïdienne, la prévention des nausées et des vomissements par administration d'ondansétron peut masquer un saignement occulte. Pour cette raison, ces patients doivent être surveillés attentivement après l'administration d'ondansétron.

Population pédiatrique :

Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents de chimiothérapie hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés par rapport au risque d'anomalie fonctionnelle hépatique.

Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques

En calculant la dose en mg/kg et lors de l'administration de 3 doses à intervalles de 4 heures, la dose totale journalière sera plus élevée que lors de l'administration d'une dose de 5mg/m² suivie d'une dose orale.

L'efficacité comparative de ces deux schémas thérapeutiques n'a pas été étudiée dans les essais cliniques. Une comparaison inter-essais indique une efficacité similaire pour les deux options (voir rubrique 5.1).

Précautions d'emploi

En cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, les paramètres pharmacocinétiques de l'ondansétron sont significativement modifiés : réduction de la clairance plasmatique totale, augmentation de la demi-vie plasmatique (voir rubrique 4.2).

L'ondansétron pouvant favoriser un syndrome occlusif, surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (voir rubrique 4.8).

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

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

L'ondansétron doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante avec les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT et/ou des anomalies électrolytiques (voir rubrique 4.4).

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

Des cas de syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés après commercialisation à la suite de l'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et IRSNa) (Voir rubrique 4.4).

Apomorphine

Sur la base de cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron est administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée.

Tramadol

Des données issues de petites études indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique 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

En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de l'ondansétron dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit est déconseillée.

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

Selon les résultats des tests psychomoteurs, l'ondansétron n'altère pas la performance et n'entraîne pas de sédation et aucun effet n'est attendu compte-tenu de la pharmacologie de l'ondansétron. Toutefois, l'attention doit être attirée sur le fait que certains effets indésirables sont susceptibles d'altérer la capacité de conduite.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $<1/1000$) ; très rare ($<1/10000$) 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 des études cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo a été prise en compte. Les événements rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des données spontanées post-commercialisation.

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron.

Affections du système immunitaire

Des cas de réactions allergiques immédiates, quelquefois sévères incluant des réactions anaphylactiques, ont été signalés.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Des cas de syndromes extra-pyramidaux tels que crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes).

Des cas de vertiges principalement au cours des injections IV rapides ont été signalés.

Affections oculaires

Des cas de troubles visuels transitoires (par exemple vision trouble) principalement au cours des injections IV rapides ont été signalés.

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

Affections cardiaques

Peu fréquent : troubles du rythme, douleurs thoraciques avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie.

Rare : allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes).

Fréquence indéterminée : ischémie myocardique (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Fréquent : bouffées de chaleur ou flush.

Des cas d'hypotension ont été signalés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de hoquets ont été signalés.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation, pouvant, dans de rares cas, se compliquer d'iléus ou d'occlusion intestinale, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque associés : ralentisseurs du transit, antécédents de chirurgie digestive.

Des cas de sensation de brûlure ano-rectale après administration de suppositoires ont été signalés.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : anomalies biologiques hépatiques. Ces événements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare : des manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été très rarement observées avec l'ondansétron.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur).

Rare : veinites.

Population pédiatrique

Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles. Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans la rubrique 4.8. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et un épisode vaso-vagal avec un bloc auriculo-ventriculaire transitoire du second degré.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Un contrôle de l'ECG est recommandé en cas de surdosage.

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.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.

Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction de l'état clinique ou des recommandations des centres antipoison, lorsqu'elles sont disponibles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE, code ATC : A04AA01

(A: appareil digestif et métabolisme).

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine, impliquée dans les phénomènes de réflexe émétique.

L'administration d'ondansétron ne modifie pas les taux sériques de prolactine.

Etudes cliniques

Allongement de l'intervalle QT

Une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée versus contrôle positif (moxifloxacine) et versus placebo, a évalué l'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc chez 58 adultes sains, de sexe féminin et masculin. Des doses d'ondansétron de 8 mg et 32 mg, administrées par voie intraveineuse sur 15 minutes ont été utilisées. A la plus forte dose testée de 32 mg, la différence moyenne maximale du QTcF [limite supérieure de l'IC à 90%] observée par rapport au placebo était de 19,6 [21,5] msec après ajustement par rapport aux valeurs initiales. A la plus faible dose testée de 8 mg, la différence moyenne maximale du QTcF [limite

supérieure de l'IC à 90%] observée par rapport au placebo était de 5,8 [7,8] msec après ajustement par rapport aux valeurs initiales.

Dans cette étude, aucune mesure de QTcF supérieure à 480 msec, ni d'allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 60 msec n'ont été observées. Les mesures électrocardiographiques des intervalles PR ou QRS n'ont pas été modifiées de manière significative au cours de l'étude.

Population pédiatrique

Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des épisodes émétiques et des nausées induits par une chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée dans un essai randomisé en double-aveugle chez 415 patients âgés de 1 à 18 ans (S3AB3006). Les jours de chimiothérapie, les patients recevaient soit 5 mg/m² d'ondansétron intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral après 8-12 h ou 0,45 mg/kg d'ondansétron intraveineux + placebo oral après 8-12 h.

Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 3 jours. Le taux de contrôle complet des épisodes émétiques était au minimum de 49% (5 mg/m² intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral) et 41% (0,45 mg/kg intraveineux + placebo oral).

Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 3 jours.

Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Un essai randomisé en double-aveugle avec contrôle placebo (S3AB4003) chez 438 patients âgés de 1 à 17 ans a démontré un contrôle complet des épisodes émétiques chez :

- 73% des patients lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m² associé à 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale
- 71% des patients lorsque l'ondansétron était administré en sirop à une dose de 8 mg + 2 - 4 mg de dexaméthasone par voie orale les jours de chimiothérapie.

Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 2 jours.

Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

L'efficacité de l'ondansétron chez 75 enfants âgés de 6 à 48 mois a été étudiée dans un essai ouvert, non comparatif, à un seul bras (S3A40320). Tous les enfants ont reçu trois doses d'ondansétron de 0,15 mg/kg par voie IV, administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie puis quatre et huit heures après la première dose. Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 56% des patients.

Une autre étude en ouvert, non-comparative, à un seul bras (S3A239) a étudié l'efficacité d'une dose d'ondansétron par voie IV de 0,15 mg/kg suivie de deux doses d'ondansétron par voie orale de 4 mg chez des enfants âgés de moins de 12 ans et 8 mg chez les enfants âgés de plus de 12 ans (nombre total des enfants inclus n = 28). Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 42% des patients.

Nausées et vomissements post-opératoires

L'efficacité de l'ondansétron pris en dose unique dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires a été évaluée dans un essai randomisé en double-aveugle versus placebo chez 670 patients âgés de 1 à 24 mois (âge après conception ≥ 44 semaines, poids ≥ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale et avaient un statut ASA ≤ III. Une dose unique d'ondansétron de 0,1 mg/kg a été administrée dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie. La proportion

de sujets ayant eu au moins un épisode émétique pendant les 24 heures d'évaluation (ITT) était supérieure pour les patients ayant reçu le placebo que pour ceux ayant reçu de l'ondansétron (28% vs. 11%, $p < 0,0001$).

Quatre études menées en double-aveugle versus placebo ont été effectuées chez 1469 patients masculins et féminins (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés afin de recevoir une dose IV unique d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques pesant 40 kg ou moins, 4 mg pour les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg ; nombre de patients = 735) ou le placebo (nombre de patients = 734). Le traitement à l'étude a été administré sur une durée d'au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron a été significativement plus efficace que le placebo dans la prévention des nausées et vomissements. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez des patients pédiatriques – Réponse au traitement sur 24 heures

Etude	Critère d'évaluation	Ondansétron %	Placebo %	Valeur 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 traitement de secours ou sortie d'étude.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'absorption d'ondansétron est rapide : des concentrations plasmatiques maximales voisines de 30 ng/ml sont atteintes 1,5 heures environ après une dose de 8 mg.

La biodisponibilité absolue est approximativement de 60%. La biodisponibilité moyenne chez les sujets masculins sains après administration d'un comprimé unique de 8 mg est approximativement de 55 à 60%.

Après administration IV, le pic sérique est atteint en environ 15 minutes. La concentration au pic est de 95,6 ng/ml.

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 140 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 70 à 76%. L'ondansétron est métabolisé principalement par voie hépatique. Moins de 5% de la dose résorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique demeure inchangée en cas d'administration répétée.

La demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à 5 heures chez le sujet âgé.

Populations particulières de patients

Sexe

Des différences liées au sexe ont été montrées dans le devenir de l'ondansétron ; les sujets féminins ont une vitesse et intensité d'absorption accrues après administration d'une dose orale ainsi qu'une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (ajusté selon le poids).

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

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n = 19) ayant subi une chirurgie, la clairance normalisée par le poids était d'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 dans la population pédiatrique âgée de 1 à 4 mois était en moyenne de 6,7 heures et de 2,9 heures chez les patients âgés de 5 à 24 mois et de 3 à 12 ans. Les différences des paramètres pharmacocinétiques dans la population de patients âgés de 1 à 4 mois peuvent être expliquées en partie par le pourcentage supérieur d'eau corporelle totale chez les nouveaux-nés et les nourrissons et un volume de distribution plus élevé pour les principes actifs hydrosolubles tels que l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans ayant subi une chirurgie programmée avec anesthésie générale, les valeurs absolues pour la clairance et le volume de distribution de l'ondansétron étaient réduits en comparaison des valeurs des patients adultes. Ces deux paramètres augmentaient de manière linéaire avec le poids et à partir de l'âge de 12 ans, les valeurs approchaient celles des jeunes adultes. Lorsque la clairance et le volume de distribution étaient normalisés par le poids corporel, les valeurs de ces paramètres étaient similaires entre les différents groupes d'âge. L'utilisation de doses en fonction du poids permet de compenser les modifications liées à l'âge et est efficace pour la normalisation de l'imprégnation systémique chez les patients pédiatriques.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur 428 patients (patients souffrant de cancer, patients ayant subi une chirurgie et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans après administration intraveineuse d'ondansétron. En se basant sur cette analyse, l'imprégnation systémique en ondansétron (ASC) après administration orale ou intraveineuse chez les enfants et les adolescents était comparable à celle des adultes, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume de distribution était lié à l'âge et était plus faible chez les adultes que chez les nourrissons et les enfants. La clairance était liée au poids mais pas à l'âge à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure s'il y avait une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois ou tout simplement une variabilité inhérente au faible nombre de patients étudiés dans cette tranche d'âge. Etant donné que les patients âgés de moins de 6 mois recevront seulement une dose unique en cas de nausées et vomissements post-opératoires, il est peu probable qu'une clairance diminuée soit cliniquement significative.

Personnes âgées

Des études de phase I menées chez les sujets âgés sains ont montré une légère diminution de la clairance et une augmentation de la demi-vie de l'ondansétron liées à l'âge. Cependant, en raison de la grande variabilité interindividuelle, il a été constaté des chevauchements importants entre les paramètres pharmacocinétiques des sujets âgés de moins de 65 ans et ceux des sujets âgés de 65 ans et plus. De manière générale, aucune différence n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité chez les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus atteints de cancer et inclus dans des essais cliniques portant sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique pour soutenir une posologie différente chez les personnes âgées de 65 et plus.

Cependant, en se basant sur des modélisations plus récentes des concentrations plasmatiques et des réponses en fonction de l'exposition à l'ondansétron, un effet plus important sur l'allongement de l'intervalle QTcF est attendu chez les patients ≥ 75 ans comparativement aux patients de moins de 65 ans. Les informations concernant les posologies de l'ondansétron administré par voie intraveineuse chez les patients âgés de 65 à 74 ans et chez les patients ≥ 75 ans sont détaillées dans la rubrique 4.2.

5.3. Données de sécurité préclinique

Une étude sur des canaux ioniques cardiaques humains clonés a montré que l'ondansétron pouvait, potentiellement affecter la repolarisation cardiaque par l'intermédiaire d'un blocage des canaux potassiques hERG à des concentrations susceptibles d'être atteintes en thérapeutique, par voie parentérale en particulier.

In vivo, un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des chats anesthésiés après administration intraveineuse, mais à des doses plus de cent fois supérieures aux doses pharmacologiquement efficaces. Des effets similaires n'ont pas été observés chez des singes cynomolgus. Des modifications transitoires de l'ECG ont été rapportées en clinique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à des médicaments, exceptés ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

Après ouverture et après dilution : La stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures à 2°C et 8°C.

Toutefois du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml en ampoule (verre incolore de type I). Boîte de 10 ampoules.

4 ml en ampoule (verre incolore de type I). Boîte de 10 ampoules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution diluée dans les liquides de perfusion suivants:

- Chlorure de Sodium à 0,9%
- Glucose à 20%
- Soluté de Mannitol à 10%
- Solution de Ringer lactate
- Chlorure de potassium à 7,5%
- Solution de Hartmann's

a été démontrée pendant 48h à une température de +25°C.

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

FRESENIUS KABI FRANCE

5 PLACE DU MARIVEL
92316 SEVRES CEDEX
FRANCE

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

- 34009 577 957 7 1 : 2 ml en ampoule (verre incolore type I) ; boîte de 10 ampoules.
- 34009 577 961 4 3 : 4 ml en ampoule (verre incolore type I) ; boîte de 10 ampoules.

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

04/10/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

28/02/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.