

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ondansetron B.Braun 2 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient :
du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté équivalant à 2 mg d'ondansétron.
Chaque ampoule de 2 ml contient 4 mg d'ondansétron.
Chaque ampoule de 4 ml contient 8 mg d'ondansétron.

Excipient à effet notoire :

1 ml de solution injectable contient 3,34 mg de sodium sous forme de citrate de sodium dihydraté et de chlorure de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution aqueuse transparente et incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

- Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie (NVIC/NVIR).
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO).

Population pédiatrique

- Gestion des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) chez les enfants âgés de ≥ 6 mois.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez les enfants âgés de ≥ 1 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'ondansétron est disponible sous forme orale, parentérale et rectale afin de pouvoir adapter la voie d'administration et la posologie. Toutefois, le présent médicament est destiné uniquement à un usage intraveineux ou intramusculaire.

Posologie***Nausées et vomissements induits par une chimiothérapie et une radiothérapie***

Le potentiel émétogène d'un traitement contre le cancer varie en fonction de la dose et des associations de schémas chimiothérapeutiques et radiothérapeutiques utilisés. Le schéma posologique devra être établi en fonction de la gravité du problème émétogène.

Adultes

La plage de la dose de solution injectable d'ondansétron utilisée est de 8-32 mg par jour et doit être choisie comme indiqué ci-dessous.

- Chimiothérapie et radiothérapie émétogène

La dose intraveineuse ou intramusculaire recommandée d'ondansétron est de 8 mg administrés sous forme d'injection lente d'au moins 30 secondes ou de perfusion rapide sur 15 minutes immédiatement avant le traitement.

Un traitement par voie orale ou rectale est recommandé pour protéger des vomissements différés ou prolongés après les 24 premières heures.

- Chimiothérapie hautement émétogène

L'ondansétron s'est avéré tout aussi efficace dans les posologies intraveineuses ou intramusculaires suivantes au cours des 24 premières heures de la chimiothérapie :

- L'ondansétron peut être administré sous forme de dose unique de 8 mg par injection intraveineuse ou intramusculaire lente immédiatement avant la chimiothérapie.
- Des doses de plus de 8 mg allant jusqu'à un maximum de 16 mg d'ondansétron ne peuvent être diluées que dans 50-100 ml d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9 % p/v) ou d'un autre liquide de perfusion compatible (voir la compatibilité avec les solutions pour perfusion à la rubrique 6.6) et perfusées pendant un minimum de 15 minutes. La dose unique administrée ne doit pas dépasser 16 mg en raison de l'augmentation dose-dépendante du risque de prolongation de l'intervalle QT (voir les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).
- Pour la gestion d'une chimiothérapie hautement émétogène, une dose de 8 mg d'ondansétron peut être administrée par injection intraveineuse lente d'au moins 30 secondes ou par injection intramusculaire, ou sous forme de perfusion intraveineuse rapide sur 15 minutes immédiatement avant la chimiothérapie, suivie par deux autres doses intraveineuses ou intramusculaires de 8 mg à au moins quatre heures d'intervalle.

L'efficacité de l'ondansétron en cas de chimiothérapie hautement émétogène peut être renforcée par l'addition d'une dose intraveineuse unique de phosphate sodique de dexaméthasone 20 mg administrée avant la chimiothérapie.

Le traitement oral ou rectal est recommandé pour protéger contre les vomissements retardés ou prolongés après les premières 24 heures.

Population pédiatrique : NVIC chez les enfants âgés de ≥ 6 mois et les adolescents

La dose en cas de NVIC peut être calculée en fonction de la surface corporelle (BSA) ou du poids corporel – voir ci-dessous. Dans des études cliniques pédiatriques, l'ondansétron a été administré par perfusion intraveineuse, dilué dans 25 à 50 ml de sérum physiologique ou d'un autre liquide de perfusion compatible (voir Précautions particulières d'élimination et manipulation, rubrique 6.6) et perfusées

pendant un minimum de 15 minutes. La posologie basée sur le poids donne des doses journalières totales supérieures à la posologie basée sur la BSA (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'injection d'ondansétron doit être diluée dans 5 % de glucose ou 0,9 % de chlorure de sodium ou dans un autre fluide de perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et perfusée par voie intraveineuse en 15 minutes minimum.

Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention de NVIC retardés ou prolongés chez l'enfant. Il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'utilisation de l'ondansétron pour les nausées et vomissements induits par une radiothérapie chez l'enfant.

Posologie en fonction de la BSA :

L'ondansétron doit être administré juste avant une chimiothérapie comme une dose intraveineuse unique de 5 mg/m². La dose intraveineuse ne peut dépasser 8 mg.

Une administration orale peut commencer douze heures plus tard et être poursuivie pendant cinq jours maximum (Tableau 1).

La dose journalière totale ne peut dépasser une dose adulte de 32 mg.

Tableau 1 : Posologie en fonction de la BSA en cas de chimiothérapie - enfants âgés de ≥ 6 mois et adolescents

BSA	Jour 1 ^(a,b)	Jours 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg en liquide par voie orale après 12 heures	2 mg en liquide par voie orale toutes les 12 heures
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg en liquide ou comprimé par voie orale après 12 heures	4 mg en liquide ou comprimé par voie orale toutes les 12 heures
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. ou 8 mg i.v. plus 8 mg sous forme de liquide ou de comprimé par voie orale après 12 heures	8 mg sous forme de liquide ou de comprimé par voie orale toutes les 12 heures

a. La dose intraveineuse ne peut dépasser 8 mg.

b La dose journalière totale ne peut dépasser une dose adulte de 32 mg

Posologie en fonction du poids corporel :

La posologie basée sur le poids donne des doses journalières totales plus élevées que la posologie basée sur la BSA (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'ondansétron doit être administré juste avant une chimiothérapie comme une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg. La dose intraveineuse ne peut dépasser 8 mg. Deux doses intraveineuses supplémentaires peuvent être administrées à 4 heures d'intervalle. La dose journalière totale ne peut dépasser une dose adulte de 32 mg.

Une administration orale peut commencer douze heures plus tard et peut être poursuivie pendant 5 jours maximum (Tableau 2).

Tableau 2 : Posologie en fonction du poids en cas de chimiothérapie - enfants âgés ≥ 6 mois et adolescents

Poids	Jour 1 ^(a,b)	Jours 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	3 doses maximum de 0,15 mg/kg toutes les 4 heures	2 mg en liquide par voie orale toutes les 12 heures
> 10 kg	3 doses maximum de 0,15 mg/kg toutes les 4 heures	4 mg en liquide ou comprimé par voie orale toutes les 12 heures

a. La dose intraveineuse ne peut dépasser 8 mg.

b. La dose journalière totale ne peut dépasser une dose adulte de 32 mg.

Patients âgés

Toutes les doses intraveineuses doivent être diluées dans 50-100 ml de sérum physiologique ou d'un autre liquide de perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et perfusées pendant un minimum de 15 minutes.

Chez les patients âgés de 65 à 74 ans, le schéma posologique destiné aux adultes peut être suivi.

Chez les patients âgés de 75 ans et plus, la dose intraveineuse initiale d'ondansétron ne doit pas dépasser 8 mg. La dose initiale de 8 mg peut être suivie de deux autres doses intraveineuses de 8 mg, administrées à au moins quatre heures d'intervalle (voir rubrique 5.2).

A ce propos, reportez-vous également à la rubrique « Populations spéciales ».

Nausées et vomissements post opératoires (NVPO)

Adultes

Prévention des NVPO

Pour la prévention des NVPO, la posologie recommandée pour l'injection d'ondansétron consiste en une dose unique de 4 mg par injection intramusculaire ou intraveineuse lente administrée au moment de l'induction de l'anesthésie.

Traitement de NVPO établis

Pour le traitement de NVPO établis, une dose unique de 4 mg administrée par injection intraveineuse ou intramusculaire lente est recommandée.

Population pédiatrique : Enfants âgés ≥ 1 mois et adolescents

- Prévention des NVPO

Pour la prévention des NVPO chez les patients pédiatriques ayant subi une chirurgie sous anesthésie générale, une dose unique d'ondansétron peut être administrée par injection intraveineuse lente (minimum 30 secondes) à une dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg, avant, pendant ou après l'induction d'une anesthésie.

- Traitement des NVPO après une intervention chirurgicale

Pour le traitement de NVPO chez des patients pédiatriques après une chirurgie sous anesthésie générale, une dose unique d'ondansétron peut être administrée par injection intraveineuse lente (minimum 30 secondes) à une dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg.

Personnes âgées

Il existe une expérience limitée de l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention et le traitement des NVPO chez les personnes âgées. Cependant, l'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans qui reçoivent une chimiothérapie.

A ce sujet, reportez-vous également à la rubrique « Populations spéciales ».

Populations spéciales

Patients souffrant d'une insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose journalière, de la fréquence d'administration ou du mode d'administration n'est nécessaire.

Patients souffrant d'une insuffisance hépatique

La clearance de l'ondansétron est nettement réduite et le temps de demi-vie significativement prolongé chez les sujets atteints d'une altération modérée ou sévère de la fonction hépatique. Chez de tels patients, une dose journalière totale de 8 mg ne peut être dépassée.

Patients présentant un mauvais métabolisme de la spartéine/débrisoquine

La demi-vie d'élimination de l'ondansétron n'est pas modifiée chez les sujets considérés comme de mauvais métaboliseurs de la spartéine et de la débrisoquine. Par conséquent, chez de tels patients, des doses répétées ne conduiront pas à des taux d'exposition au médicament différents de ceux de la population générale. Aucune modification de la dose quotidienne ou de la fréquence d'administration n'est requise.

Mode d'administration

Voie intraveineuse ou intramusculaire.

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

Pour les instructions de dilution du produit avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un de ses excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Utilisation concomitante avec l'apomorphine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'utilisation

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez les patients qui ont présenté une hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃.

Etant donné que l'ondansétron est réputé augmenter le temps de transit du côlon, les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration.

Les évènements respiratoires doivent être traités de manière symptomatique et les cliniciens doivent y prêter particulièrement attention car il pourrait s'agir d'évènements annonciateurs d'une hypersensibilité.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de manière dose-dépendante (voir « Propriétés pharmacologiques »). De plus, des cas de torsades de pointe ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients sous ondansétron. Il convient d'éviter l'ondansétron chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec précautions chez les patients qui présentent ou sont susceptibles de présenter une prolongation de l'intervalle QTc, y compris les patients présentant des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive ou une bradyarythmie, ou les patients prenant d'autres médicaments qui provoquent une prolongation du QT ou des anomalies électrolytiques. Voir la rubrique 4.5.

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 rapports de pharmacovigilance ont décrit chez des patients la survenue d'un syndrome sérotoninergique (avec altération de l'état mental, instabilité du système nerveux autonome et troubles neuromusculaires) suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]). Si le tableau clinique justifie un traitement concomitant d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques, il est conseillé de surveiller le patient de manière appropriée.

Chez les patients ayant subi une chirurgie adénotonsillaire, la prévention des nausées et vomissements par l'ondansétron peut masquer des hémorragies occultes. Par conséquent, de tels patients doivent faire l'objet d'un suivi attentif après l'ondansétron.

Population pédiatrique :

Les patients pédiatriques sous ondansétron avec des agents chimiothérapeutiques hépatotoxiques doivent être suivis attentivement pour dépister une insuffisance hépatique.

NVIC

En cas de calcul de la dose sur une base en mg/kg et d'administration de trois doses à des intervalles de 4 heures, la dose journalière totale sera plus élevée que si une dose unique de 5 mg/m² suivie d'une dose orale était administrée. L'efficacité comparative de ces deux posologies différentes n'a pas été investiguée dans des études cliniques. La comparaison entre études indique une efficacité similaire pour les deux posologies (voir rubrique 5.1).

Ce médicament contient 3,34 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

Rien n'indique que l'ondansétron induise ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments couramment coadministrés avec lui. Des études spécifiques ont démontré que l'ondansétron n'interagissait pas avec l'alcool, le témazépam, le furosémide, l'alfentanil, le tramadol (métabolisme), la morphine, la lidocaïne, le propofol ou le thiopental.

Tramadol

Les effets analgésiques du tramadol proviennent en partie d'un mécanisme dépendant de la sérotonine. Étant donné que l'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, on suspecte qu'il a un effet sur le potentiel analgésique. De plus, les données de petites études indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

Inhibiteurs du cytochrome P450

L'ondansétron est métabolisé par de multiples enzymes hépatiques du cytochrome P-450 : CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. En raison de la multiplicité des enzymes métaboliques capables de métaboliser l'ondansétron, l'inhibition des enzymes ou l'activité réduite d'une enzyme (par exemple, déficience génétique CYP2D6) est normalement compensée par d'autres enzymes et ne doit entraîner que peu, voire pas de changement significatif dans la clearance totale de l'ondansétron ou la dose requise.

Inducteurs de CYP3A4

Chez les patients traités avec des inducteurs puissants de CYP3A4 (par exemple, phénytoïne, carbamazépine et rifampicine), la clearance orale de l'ondansétron a été augmentée et les concentrations sanguines d'ondansétron ont été réduites.

Médicaments prolongeant le QT (tels que les anthracyclines)

L'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments qui prolongent le QT peut se traduire par une prolongation supplémentaire du QT. L'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments cardiotoxiques comme les anthracyclines (telles que la doxorubicine, la daunorubicine ou le trastuzumab), d'antibiotiques (tels que l'érythromycine ou le kétoconazole), d'antiarythmiques (tels que l'amiodarone) et de bêtabloquants (tels que l'aténolol ou le timolol) peut augmenter le risque d'arythmies (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotoninergiques (y compris ISRS et IRSN)

Des rapports de pharmacovigilance ont décrit chez des patients la survenue d'un syndrome sérotoninergique (avec altération de l'état mental, instabilité du système nerveux autonome et troubles neuromusculaires) suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris des ISRS et des IRSN). (Voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Apomorphine

Des cas d'hypotension profonde et de perte de conscience ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ondansétron et de chlorhydrate d'apomorphine. De ce fait, l'utilisation concomitante d'ondansétron et d'apomorphine est contre-indiquée.

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

Des tests ont révélé que l'ondansétron passait dans le lait des animaux allaitants (voir rubrique 5.3). Il est par conséquent recommandé que les mères qui reçoivent de l'ondansétron n'allaitent pas leur bébé.

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

Lors de tests psychomoteurs, l'ondansétron n'a pas altéré les performances et n'a pas provoqué de sédation. La pharmacologie de l'ondansétron ne laisse pas présager d'effets indésirables sur ces activités. Par conséquent, Ondansetron B. Braun 2 mg/ml n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser de machines.

4.8 Effets indésirables

La terminologie de fréquence suivante est utilisée :

très fréquent ($\geq 1/10$) ;

fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ;

rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ;

très rare ($< 1/10\ 000$) ;

fréquence indéterminée : (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables très fréquents, fréquents et peu fréquents ont été généralement déterminés à partir des données issues des essais cliniques menés avec le médicament princeps. Dans ce cas, l'incidence des événements survenant avec le placebo a été prise en compte. Les effets indésirables rares et très rares ont été généralement déterminés à partir des données de pharmacovigilance rapportées spontanément pour le médicament princeps.

Les fréquences suivantes sont estimées pour les doses standards recommandées d'ondansétron.

Affections du système immunitaire

Rares : Réactions immédiates d'hypersensibilité, parfois sévères, dont l'anaphylaxie.
L'anaphylaxie peut être fatale.

Affections du système nerveux

Très fréquents : Maux de tête

Peu fréquents : Mouvements involontaires, tels que des réactions extrapyramidales, par exemple une crise oculogyrique/des réactions dystoniques et une dyskinésie sans que des signes définitifs de séquelles cliniques et de crises (p. ex., spasmes épileptiques) n'aient été observés bien qu'aucun mécanisme pharmacologique connu ne puisse expliquer que l'ondansétron provoque de tels effets.

Rares : Vertiges pendant une administration intraveineuse rapide.

Affections psychiatriques

Très rares : Dépression.

Affections oculaires

Rares : Perturbations visuelles transitoires (par exemple, vision trouble) principalement pendant une administration intraveineuse rapide.

Très rares : Cécité transitoire principalement pendant une administration intraveineuse. La plupart des cas de cécité rapportés ont été résolus dans les 20 minutes. La majorité des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, y compris du cisplatine. Certains cas de cécité transitoire étaient d'origine corticale.

Affections cardiaques

Peu fréquents : Douleurs thoraciques avec ou sans dépression du segment ST, arythmies cardiaques et bradycardie. Les arythmies cardiaques peuvent être fatales dans des cas individuels.

Rares : Prolongation de l'intervalle QT (y compris torsade de pointes).

Fréquence indéterminée : ischémie myocardique (voir rubrique 4.4)

Affections vasculaires

Fréquents : Sensations de rougeurs ou chaleur.

Peu fréquents : Hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquents : Hoquet.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : L'ondansétron est réputé augmenter le temps de transit du côlon et peut provoquer une constipation chez certains patients.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquents : Des augmentations asymptomatiques dans les tests de la fonction hépatique ont été observées. Ces réactions ont souvent été observées chez les patients sous chimiothérapie avec la cisplatine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquents : Réactions d'hypersensibilité autour du site d'injection (par exemple, érythème, urticaire, démangeaisons).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : Réactions locales à hauteur du site d'injection I.V.

Population pédiatrique

Le profil des effets indésirables chez les enfants et adolescents était comparable à celui observé 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou - site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage*Symptômes*

Il n'y a que peu d'expérience en matière de surdosage avec l'ondansétron. Dans la majorité des cas, les symptômes étaient similaires à ceux ayant déjà été rapportés chez les patients recevant des doses recommandées (voir rubrique 4.8). Les manifestations qui ont été rapportées comprennent des troubles visuels, une constipation sévère, de l'hypotension et un épisode vasovagal avec un bloc AV du second degré transitoire. Dans tous les cas, les incidents ont complètement régressé.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de manière dose-dépendante. Il est recommandé d'effectuer une surveillance de l'ECG en cas de surdosage.

Population pédiatrique

Des cas pédiatriques correspondant à un syndrome sérotoninergique ont été rapportés après un surdosage oral accidentel d'ondansétron (ingestion estimée supérieure à 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique pour un surdosage d'ondansétron. Par conséquent, dans tous les cas de surdosage suspecté, des thérapies symptomatiques de soutien doivent être administrées le cas échéant.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiémétiques et antinauséeux, antagonistes de la sérotonine (5HT₃), code ATC : A04AA01

Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine HT₃ (5HT₃) puissant et hautement sélectif.

Son mode d'action précis dans la gestion des nausées et vomissements n'est pas connu. Les agents chimiothérapeutiques et la radiothérapie peuvent provoquer la libération de 5HT dans l'intestin grêle, induisant un réflexe de vomissement par activation des voies vagues afférentes par l'intermédiaire des récepteurs 5HT₃. L'ondansétron bloque l'initiation de ce réflexe. L'activation des voies vagues afférentes peut également provoquer une libération de 5HT dans l'area postrema, située dans le plancher du quatrième ventricule et cela peut également favoriser l'émésie par le biais d'un mécanisme central. Dès lors, l'effet de l'ondansétron dans la gestion des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie cytotoxique et une radiothérapie est probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5HT₃ sur les neurones situés à la fois dans le système nerveux périphérique et central. Les mécanismes d'action dans les nausées et vomissements postopératoires ne sont pas connus mais il pourrait y avoir des points communs avec les nausées et vomissements induits par les cytotoxiques. L'ondansétron ne modifie pas les concentrations plasmatiques de prolactine.

Effet pharmacodynamique

Le rôle de l'ondansétron dans le traitement de l'émésie induite par les opiacés n'a pas encore été établi.

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué lors d'une étude randomisée croisée à double insu contre témoin positif (moxifloxacine) et placebo chez 58 hommes et femmes en bonne santé. Les doses d'ondansétron comprenaient 8 mg et 32 mg perfusés par voie intraveineuse pendant 15 minutes. A la dose testée la plus élevée de 32 mg, la différence moyenne maximale de QTcF (limite supérieure de l'IC à 90 %) par rapport au placebo après correction pour la valeur de base était de 19,6 (21,5) msec. A la dose inférieure testée de 8 mg, la différence moyenne maximale de QTcF (limite supérieure de l'IC à 90 %) par rapport au placebo après correction pour la valeur de base était de 5,8 (7,8) msec. Dans cette étude, aucune des mesures de QTcF n'a dépassé 480 msec et aucune des prolongations du QRcF n'a dépassé 60 msec. Aucun changement significatif des intervalles PR ou QRS n'a été observé à l'électrocardiographie.

Population pédiatrique

NVIC

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie contre le cancer a été évaluée dans une étude randomisée en double aveugle auprès de 415 patients âgés de 1 à 18 ans (S3AB3006). Les jours de chimiothérapie, les patients ont reçu soit l'ondansétron 5 mg/m² par voie intraveineuse + ondansétron 4 mg par voie orale après 8 à 12 heures, soit l'ondansétron 0,45 mg/kg par voie intraveineuse + placebo par voie orale après 8 à 12 heures. Un contrôle complet des vomissements le plus mauvais jour de la chimiothérapie a été obtenu dans 49 % des cas (5 mg/m² par voie intraveineuse + ondansétron 4 mg par voie orale) et dans 41 % des cas (0,45 mg/kg par voie intraveineuse + placebo par voie orale). Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sous forme liquide par voie orale deux fois par jour pendant 3 jours. Aucune différence n'a été relevée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'incidence globale et la nature des événements indésirables.

Une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo (S3AB4003) chez 438 patients âgés de 1 à 17 ans a montré un contrôle complet des vomissements le plus mauvais jour de la chimiothérapie chez :

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

Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron en liquide par voie orale deux fois par jour pendant 2 jours. Il n'y a eu aucune différence entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne l'incidence globale et la nature des événements indésirables.

L'efficacité de l'ondansétron chez 75 enfants âgés de 6 à 48 mois a été étudiée dans une étude ouverte non-comparative à un seul bras (S3A40320). Tous les enfants ont reçu trois doses de 0,15 mg/kg d'ondansétron par voie intraveineuse, administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie et ensuite quatre et huit heures après la première dose. Un contrôle complet des vomissements a été atteint chez 56 % des patients.

Une autre étude ouverte, non-comparative à un seul bras (S3A239) a étudié l'efficacité d'une dose intraveineuse de 0,15 mg/kg d'ondansétron suivie par deux doses orales d'ondansétron de 4 mg pour les enfants âgés de < 12 ans et de 8 mg pour les enfants âgés ≥ 12 ans (nombre total d'enfants n = 28). Un contrôle complet des vomissements a été obtenu chez 42 % des patients.

NVPO

L'efficacité d'une dose unique d'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires a été étudiée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, auprès de 670 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge postconceptuel ≥ 44 semaines, poids ≥ 3 kg). Les sujets inclus étaient supposés subir une chirurgie électorale sous anesthésie générale et présenter 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 qui ont connu au moins un épisode émétique pendant la période d'évaluation de 24 heures (ITT) a été plus élevée pour les patients sous placebo que pour les patients sous ondansétron ((28 % c/ 11 %, $p < 0,0001$).

Quatre études en double aveugle contrôlées par placebo ont été effectuées chez 1 469 patients, filles et garçons (de 2 à 12 ans) ayant subi une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés soit à des doses uniques d'ondansétron par voie intraveineuse (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques qui pèsent 40 kg ou moins, 4 mg pour les patients pédiatriques qui pèsent plus de 40 kg ; nombre de patients = 735), soit à un placebo (nombre de patients = 734). Le médicament de l'étude a été administré en 30 secondes au moins, juste avant ou après l'induction d'une anesthésie. L'ondansétron était nettement plus efficace qu'un placebo dans la prévention des nausées et vomissements. Les résultats de ces études sont résumés dans le Tableau 3.

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

Etude	Critère d'évaluation	Ondansétron %	Placebo %	valeur p
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	pas de nausées	64	51	0,004

S3GT11	pas de vomissements	60	47	0,004
--------	---------------------	----	----	-------

CR = pas d'épisodes émétiques, thérapie de secours ou exclusion

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron sont inchangées en cas de dosages répétés. Une corrélation directe de la concentration plasmatique et de l'effet antiémétique n'a pas été établie.

Absorption

Après administration orale, l'ondansétron est absorbé passivement et complètement à partir du tractus gastro-intestinal est subit un métabolisme de premier passage (la biodisponibilité est d'environ 60 %). Des pics de concentration plasmatique d'environ 30 ng/ml sont atteints à peu près 1,5 heure après une dose de 8 mg. Pour les doses de plus de 8 mg, l'augmentation de l'exposition systémique de l'ondansétron à une dose est plus que proportionnelle. Cela peut traduire une certaine réduction du métabolisme de premier passage à des doses orales plus élevées. La biodisponibilité après administration orale est légèrement améliorée par la présence d'aliments mais n'est pas affectée par les antiacides. Une perfusion en intraveineuse de 4 mg d'ondansétron administrée sur 5 minutes conduit à des pics de concentration plasmatique d'environ 65 ng/ml. Après administration intramusculaire d'ondansétron, des pics de concentration plasmatique d'environ 25 ng/ml sont atteints dans les 10 minutes de l'injection.

Distribution

La distribution de l'ondansétron après administration par voie orale, intramusculaire (IM) et intraveineuse (IV) est similaire avec un volume de distribution en steady state d'environ 140 L. Une exposition systémique équivalente est atteinte après administration d'ondansétron en IM et en IV. La liaison aux protéines est modérée (70-76 %).

Biotransformation

L'ondansétron est principalement éliminé de la circulation systémique par métabolisme hépatique par des voies enzymatiques multiples. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron.

Élimination

Moins de 5 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Le temps de demi-vie terminale est d'environ trois heures.

Pharmacocinétique pour les populations particulières

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

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n = 19) qui subissent une chirurgie, la clearance normalisée en fonction du poids était inférieure d'environ 30 % à celle des patients âgés de 5 à 24 mois (n = 22) mais comparable à celle des patients âgés de 3 à 12 ans. Le temps rapporté de demi-vie de la population de patients âgés de 1 à 4 mois était de 6,7 heures en moyenne contre 2,9 heures pour les patients dans les tranches d'âge de 5 à 24 mois et 3 à 12 ans. Les différences dans les paramètres pharmacocinétiques par rapport à la population de patients âgés de 1 à 4 mois peuvent s'expliquer en partie par le pourcentage total plus élevé d'eau corporelle chez les nouveau-nés et nourrissons et un volume plus élevé de distribution des médicaments hydrosolubles comme l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans qui subissent une chirurgie électorale avec anesthésie générale, les valeurs absolues à la fois pour la clearance et le volume de distribution de l'ondansétron ont été réduites par rapport aux valeurs chez des patients adultes. Les deux paramètres ont enregistré une

progression linéaire en fonction du poids et, à 12 ans, les valeurs approchaient celle des jeunes adultes. Après normalisation de ces valeurs de la clairance et du volume de distribution en fonction du poids corporel, les valeurs pour ces paramètres étaient similaires entre les différentes catégories d'âge. L'utilisation d'une posologie en fonction du poids compense les variations liées à l'âge et est efficace pour normaliser l'exposition systémique chez les patients pédiatriques.

Une analyse pharmacocinétique de la population a été effectuée sur 428 sujets (patients atteints d'un cancer, patients chirurgicaux et volontaires sains) 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 par voie orale ou IV chez des enfants et adolescents était comparable aux adultes, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume était lié à l'âge et était moins élevé chez l'adulte 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 déterminer s'il s'est produit une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge de nourrissons de 1 à 4 mois ou s'il s'agit simplement d'une variabilité intrinsèque en raison du faible nombre de sujets étudiés dans cette catégorie d'âge. Étant donné que les patients de moins de 6 mois recevront seulement une dose unique en cas de NVPO, une clairance réduite n'est pas susceptible d'être cliniquement pertinente.

Personnes âgées

Des études précoces de phase I effectuées chez des volontaires 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, la grande variabilité interindividuelle a entraîné un chevauchement important des paramètres pharmacocinétiques des sujets jeunes (< 65 ans) et ceux des sujets âgés (\geq 65 ans), et aucune différence globale en matière de sécurité ou d'efficacité n'a été observée entre les patients jeunes et âgés atteints d'un cancer recrutés dans des essais cliniques sur la prévention des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie (CINV) pour soutenir une recommandation posologique différente chez les personnes âgées.

Sur la base de modélisations plus récentes des concentrations plasmatiques de l'ondansétron et des réponses en fonction de l'exposition à celui-ci, un effet plus important sur l'intervalle QTcF est attendu chez les patients âgés de \geq 75 ans par rapport aux jeunes adultes. Des informations spécifiques relatives à la posologie sont fournies pour les patients de plus de 65 ans et ceux de plus de 75 ans (voir rubrique 4.2).

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 sont tous deux réduits après une administration intraveineuse d'ondansétron, entraînant une légère, mais cliniquement non significative, augmentation de la demi-vie d'élimination (5,4 heures). Une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère nécessitant une hémodialyse régulière (étude réalisée entre les dialyses) a montré que la pharmacocinétique de l'ondansétron est essentiellement inchangée après une administration intraveineuse.

Insuffisance hépatique

Après une administration orale, intraveineuse ou intramusculaire à des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, la clairance systémique de l'ondansétron est nettement réduite avec les temps de demi-vie d'élimination prolongés (15-32 h) et une biodisponibilité orale approchant 100 % en raison du métabolisme présystémique réduit.

Différences en fonction du sexe

Des différences entre les sexes ont été observées dans l'élimination de l'ondansétron, les femmes présentant un taux et un degré d'absorption plus élevés après une dose orale et une clairance systémique et un volume de distribution (ajusté en fonction du poids) réduits.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

L'ondansétron et ses métabolites s'accumulent dans le lait des rats, le rapport lait/plasma étant de 5.2:1.

Une étude des canaux ioniques cardiaques humains clonés a révélé que l'ondansétron avait le potentiel d'affecter la repolarisation cardiaque par blocage des canaux potassiques HERG. La pertinence clinique de cette conclusion est incertaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Citrates de sodium dihydraté
Monohydrate d'acide citrique
Eau pour préparations injectables

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

Dans l'emballage fermé :

Ampoules en verre de 2 ml : 36 mois
Ampoules en verre de 4 ml : 24 mois
Ampoules en polyéthylène (PEBD) : 24 mois

Injection :

Après la première ouverture, le médicament doit être utilisé immédiatement.

Perfusion :

La stabilité chimique et physique à l'emploi a été démontrée pendant 48 heures à 25 °C avec les solutions données dans la rubrique 6.6.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps de conservation et conditions avant l'emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne peuvent normalement excéder 24 heures à 2 à 8 °C, à moins que la dilution ne soit intervenue dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Les solutions diluées doivent être conservées à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ampoules en polyéthylène (PEBD) : A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
Ampoules en verre : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Ampoules de 2 ml et 4 ml en verre transparent de type I disponibles en conditionnements de : 5 × 2 ml, 10 × 2 ml
5 × 4 ml, 10 × 4 ml.
- Ampoules de 4 ml en polyéthylène (PEBD) disponibles en conditionnements de : 20 × 4 ml.

Les ampoules en polyéthylène sont spécialement conçues pour une utilisation avec des seringues luer et luer lock.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

A usage unique seulement. Après utilisation, éliminer le récipient et tout contenu restant.

La solution doit être inspectée visuellement avant l'emploi (même après dilution). Seules des solutions transparentes et incolores pratiquement exemptes de particules peuvent être utilisées.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Dilution

Ondansétron 2 mg/ml peut être dilué avec les solutions suivantes pour perfusion à des concentrations d'ondansétron stipulées dans la rubrique 4.2 :

solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 % p/v)

solution de glucose 50 mg/ml (5 % p/v)

solution de mannitol 100 mg/ml (10 % p/v)

solution de lactate de Ringer

Remarque :

La solution injectable ne peut être stérilisée dans un autoclave !

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1,
34212 Melsungen, Allemagne

Adresse postale :

34209 Melsungen, Allemagne

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

- Ampoules de 2 ml en verre : BE316881
- Ampoules de 4 ml en verre : BE316897
- Ampoules de 4 ml en polyéthylène : BE421644

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

Date de première autorisation :

- BE316881 : 28/04/2008
- BE316897 : 28/04/2008
- BE421644 : 05/03/2013

Date de dernier renouvellement :

- BE316881 : 27 avril 2011
- BE316897 : 27 avril 2011
- BE421644 :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Approbation : 04/2022