ANSM - Mis à jour le : 12/12/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ondansétron
.....8 mg
Sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 177,6 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.

Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.

Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie

La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie.

Pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements retardés, la dose est de 8 mg administrée toutes les 12 heures par voie orale sur une durée moyenne de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours.

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 par voie orale ou injectable pourront être utilisées d'emblée.

Population pédiatrigue

Chez l'enfant de moins de 6 ans, la forme comprimé n'étant pas adaptée en raison du risque de fausse route, les formes lyophilisat (dissout dans un verre d'eau) et sirop sont donc recommandées.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de 6 ans 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.).

Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de ONDANSETRON TEVA 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 ONDANSETRON TEVA 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 TEVA doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m^2 n'excédant pas 8 mg.

Un relais par voie 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 puis 2 mg forme sirop après 12 h	2 mg forme sirop toutes les 12 h
> 0,6 m^2 à 1,2m^2	5 mg/m^2IV 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 TEVA doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg. La dose intraveineuse unique ne doit pas excéder 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 et les adolescents

Aucune étude n'a été conduite sur l'administration des formes orales de ONDANSETRON TEVA dans la prévention ou le traitement des nausées et vomissements post-opératoires. Dans cette indication, la forme injectable est recommandée.

Patients âgés

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte.

Insuffisants hépatiques

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg 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.

Mode d'administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

- Utilisation concomitante d’apomorphine (voir rubrique 4.5).

La prise de comprimés est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Un bilan cardiovasculaire 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), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) et les agonistes-antagonistes morphiniques comme la buprénorphine).

Les manifestations cutanées évoquant une nécrolyse épidermique toxique imposent l’arrêt immédiat et définitif du traitement.

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 5 mg/m^2 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, il convient de surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (voir rubrique 4.8).

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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 entrainant 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) peut 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, les IRSNa et les agonistes-antagonistes morphiniques comme la buprénorphine). Si l'utilisation d'ondansétron avec des médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifiée, une surveillance appropriée du patient est recommandée (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'entraine 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 (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 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 des études cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo a été prise en compte. Les événements rares, , très rares et de fréquence indéterminée 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 cardiaques

Tableau 3 Effets indésirables observés chez les patients traités par ONDANSETRON TEVA

Affections du système immunitaire

Rare	Réactions allergiques immédiates, quelquefois sévères incluant des réactions anaphylactiques

Affections du système nerveux

Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes)
Rare	Vertiges principalement au cours des injections IV rapides

Affections oculaires

Rare	Troubles visuels transitoires (par exemple vision trouble) principalement au cours des injections IV
Très rare	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
Peu fréquent	Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent	Hoquets

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

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent	Anomalies biologiques hépatiques

Ces évènements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare	Manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell)

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 : https://signalement.social-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 : ANTAGONISTES DE LA SEROTONINE, code ATC : A04AA01.

(A : appareil digestif et métabolisme)

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT_3 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 observés. 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/m^2 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/m^2 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 placébo (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/m^2 associé à 2-4 mg de déxamethasone par voie orale ;

- 71 % des patients lorsque l'ondansétron était administré en sirop à une dose de 8 mg + 2-4 mg de déxamethasone 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 4.

Tableau 4 : 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	? 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, 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 %.

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 par de multiples voies enzymatiques. La majorité des métabolites excrétés (> 40 % de la dose administrée) sont des glucuronides et des conjugués de sulfate de 8-hydroxyondansétron, qui est pharmacologiquement actif mais ne peut pas être détecté (2 ng/ml) dans la circulation systémique après administration orale ou IV d’ondansétron. Les métabolites d’ondansétron sont principalement excrétés dans les urines. Moins de 5 % de la dose résorbée sont excrétés sous

forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique demeure inchangée en cas d'administration réitérée.

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 1 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).

Aucun effet carcinogène n'a été observé au cours des études réalisées sur 2 ans chez le rat et la souris avec des doses orales d'ondansétron allant jusqu'à respectivement 10 mg/kg/j et 30 mg/kg/j (environ 4 et 6 fois la dose orale maximale recommandée de 24 mg par jour basée sur la surface corporelle chez l'homme).

L'ondansétron n'était pas mutagène dans les tests standards de mutagénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau: lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique.

Pelliculage: Opadry jaune 02G22211: hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000, macrogol 400, oxyde de fer jaune (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 4, 6, 10, 15, 30 ou 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 LA DEFENSE CEDEX

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

34009 381 345 9 9 : 2 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

34009 381 346 5 0 : 4 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

34009 381 347 1 1 : 6 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

34009 381 348 8 9 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

34009 381 349 4 0 : 15 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

34009 381 350 2 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

34009 571 300 6 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I