

For the use only of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or a Laboratory.

Onsett

Onsett 2 mL

Each ml contains :
Ondansetron Hydrochloride USP
equivalent to Ondansetron 2 mg
Water for injection BP q.s.

Onsett 4 mL

Each ml contains :
Ondansetron Hydrochloride USP
equivalent to Ondansetron 2 mg
Water for injection BP q.s.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Onsett Injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml contains 2mg of ondansetron (as hydrochloride dihydrate)
Each 2ml ampoule contains 4mg of ondansetron (as hydrochloride dihydrate)
Each 4ml ampoule contains 8mg of ondansetron (as hydrochloride dihydrate)

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection or infusion
Clear, colourless solution, free from visible particles and fibres.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults
Management of nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy and radiotherapy, and for the prevention and treatment of post-operative nausea and vomiting (PONV).
Paediatric Population
Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in children aged 6 months, and for the prevention and treatment of PONV in children aged 1 month.

4.2 Paedology and method of administration

Chemotherapy and Radiotherapy

For intravenous use or for intramuscular use
For single use. Discard any unused immediately after use

Adults: The route of administration and dose of Ondansetron hydrochloride should be flexible in the range of 8-32mg a day and selected as shown below.

For most patients receiving emetogenic chemotherapy or radiotherapy, Ondansetron hydrochloride 8mg should be administered as a slow intravenous or intramuscular injection immediately before treatment, followed by 8 mg orally twelve hourly.

To protect against delayed or prolonged emesis after the first 24 hours, oral or rectal treatment with Ondansetron hydrochloride should be continued for up to five days after a course of treatment.

Highly emetogenic chemotherapy: For patients receiving highly emetogenic chemotherapy, e.g. high-dose cisplatin, Ondansetron hydrochloride can be given either by rectal, intravenous or intramuscular administration.

Ondansetron hydrochloride has been shown to be equally effective in the following dose schedules over the first 24 hours of chemotherapy:

-A single dose of 8mg by slow intravenous or intramuscular injection immediately before chemotherapy.

-A dose of 8mg by slow intravenous or intramuscular injection immediately before chemotherapy, followed by two further intravenous or intramuscular doses of 8mg two to four hours apart, or by a constant infusion of 1mg/hour for up to 24 hours.

-A single dose of 32mg diluted in 50-100ml of saline or other compatible infusion fluid and infused over not less than 15 minutes immediately before chemotherapy.

The selection of dose regimen should be determined by the severity of the emetogenic challenge.

The efficacy of ondansetron hydrochloride in highly emetogenic chemotherapy may be enhanced by the addition of a single intravenous dose of dexamethasone sodium phosphate, 20mg administered prior to chemotherapy.

To protect against delayed or prolonged emesis after the first 24 hours, oral or rectal treatment with ondansetron hydrochloride should be continued for up to five days after a course of treatment.

Paediatric Population

CINV in children aged 6 months and adolescents

The dose for CINV can be calculated based on body surface area (BSA) or weight see below. Weight-based dosing results in higher total daily doses compared to BSA-based dosing (sections 4.4 and 5.1).

Ondansetron hydrochloride should be diluted in 5% dextrose or 0.9% sodium chloride or other compatible infusion fluid (see section 6.6) and infused intravenously over not less than 15 minutes.

There are no data from controlled clinical trials on the use of ondansetron hydrochloride in the prevention of delayed or prolonged CINV. There are no data from controlled clinical trials on the use of ondansetron hydrochloride for radiotherapy-induced nausea and vomiting in children.

Dosing by BSA

Ondansetron hydrochloride should be administered immediately before chemotherapy as a single intravenous dose of 5 mg/m². The intravenous dose must not exceed 8 mg.

Oral dosing can commence twelve hours later and may be continued for up to 5 days (Table 1).

The total daily dose must not exceed adult dose of 32 mg.

Table 1: BSA-based dosing for Chemotherapy - Children aged 6 months and adolescents

BSA	Day 1 ^(a)	Days 2-6 ^(b)
<0.6m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg syrup after 12 hrs	2 mg syrup every 12 hrs
≥0.6m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg syrup or tablet after 12 hrs	4 mg syrup or tablet every 12 hrs

A The intravenous dose must not exceed 8mg.

b The total daily dose must not exceed adult dose of 32 mg

Dosing by bodyweight

Weight-based dosing results in higher total daily doses compared to BSA-based dosing (sections 4.4 and 5.1).

Ondansetron hydrochloride should be administered immediately before chemotherapy as a single intravenous dose of 0.15 mg/kg. The intravenous dose must not exceed 8 mg.

Two further intravenous doses may be given in 4-hourly intervals. The total daily dose must not exceed adult dose of 32 mg.

Oral dosing can commence twelve hours later and may be continued for up to 5 days (Table 2).

Table 2: Weight-based dosing for Chemotherapy - Children aged 6 months and adolescents

Weight	Day 1 ^(a)	Days 2-6 ^(b)
≤10Kg	Up to 3 doses of 0.15mg/kg every 4 hrs	2 mg syrup every 12 hrs
10Kg	Up to 3 doses of 0.15mg/kg every 4 hrs	4 mg syrup or tablet every 12 hrs

A The intravenous dose must not exceed 8mg.

b The total daily dose must not exceed adult dose of 32 mg.

elderly: Ondansetron hydrochloride is well tolerated by patients over 65 years and no alteration of dosage, dosing frequency or route of administration are required.

Patients with Renal Impairment: No alteration of daily dosage or frequency of dosing, or route of administration are required.

Patients with hepatic impairment: Clearance of Ondansetron hydrochloride is significantly reduced and serum half-life significantly prolonged in subjects with moderate or severe impairment of hepatic function. In such patients a total daily dose of 8mg should not be exceeded.

Post-operative nausea and vomiting (PONV)

Adults: For the prevention of PONV ondansetron hydrochloride can be administered orally or by intravenous or intramuscular injection. Ondansetron hydrochloride may be administered as a single dose of 4mg given by intramuscular or slow intravenous injection at induction of anaesthesia. For treatment of established PONV a single dose of 4mg given by intramuscular or slow intravenous injection is recommended.

Paediatric population

PONV in children aged 1 month and adolescents

For prevention of PONV in paediatric patients having surgery performed under general anaesthesia, a single dose of ondansetron may be administered by slow intravenous injection (not less than 30 seconds) at a dose of 0.1 mg/kg up to a maximum of 4mg either prior to, at or after induction of anaesthesia.

For the treatment of PONV after surgery in paediatric patients having surgery performed under general anaesthesia, a single dose of ondansetron hydrochloride may be administered by slow intravenous injection (not less than 30 seconds) at a dose of 0.1 mg/kg up to a maximum of 4mg.

There are no data on the use of ondansetron hydrochloride in the treatment of PONV in children below 2 years of age.

Elderly: There is limited experience in the use of ondansetron hydrochloride in the prevention and treatment of PONV in the elderly, however ondansetron hydrochloride is well tolerated in patients over 65 years receiving chemotherapy.

Patients with renal impairment: No alteration of daily dosage or frequency of dosing, or route of administration are required.

Patients with hepatic impairment: Clearance of ondansetron hydrochloride is significantly reduced and serum half-life significantly prolonged in subjects with moderate or severe impairment of hepatic function. In such patients a total daily dose of 8mg should not be exceeded.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to any component of the preparation.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions have been reported in patients who have exhibited hypersensitivity to other selective 5HT₃ receptor antagonists.

Very rarely and predominantly with intravenous ondansetron, transient ECG changes including QT interval prolongation have been reported.

As ondansetron is known to increase large bowel transit time, patients with signs of subacute intestinal obstruction should be monitored following administration. In patients with adrenalectomy surgery prevention of nausea and vomiting with ondansetron may mask occult bleeding. Therefore, such patients should be followed carefully after ondansetron.

Paediatric Population

Paediatric patients receiving ondansetron with hepatotoxic chemotherapeutic agents should be monitored closely for impaired hepatic function.

CINV

When calculating the dose on a mg/kg basis and administering three doses at 4-hourly intervals, the total daily dose will be higher than if one single dose of 5mg/m² followed by an oral dose is given. The comparative efficacy of these two different dosing regimens has not been investigated in clinical trials. Cross-trial comparison indicates similar efficacy for both regimens (section 5.1).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

There is no evidence that ondansetron either induces or inhibits the metabolism of other drugs commonly co-administered with it. Specific studies have shown that there are no pharmacokinetic interactions when ondansetron is administered with alcohol, temazepam, tursamide, alfentanil, tramadol, morphine, lidocaine, thiopental or propofol.

Phenylethyl, Carbamazepine and Rifampicin: In patients treated with potent inducers of CYP3A4 (i.e. phenylethyl, carbamazepine, and rifampicin), the oral clearance of ondansetron was increased and ondansetron blood concentrations were decreased.

Tramadol: Data from small studies indicate that ondansetron may reduce the analgesic effect of tramadol.

Use of ondansetron with QT prolonging drugs may result in additional QT prolongation. Concomitant use of ondansetron with cardiotoxic drugs (e.g. anthracyclines) may increase the risk of arrhythmias (see section 4.4).

4.6 Pregnancy and lactation

The safety of ondansetron for use in human pregnancy has not been established.

Lactation

Tests have shown that ondansetron passes into the milk of lactating animals. It is therefore recommended that mothers receiving ondansetron should not breast-feed their babies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

In psychomotor testing ondansetron does not impair performance nor cause sedation.

4.8 Undesirable effects

Adverse events are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (1/10), common (1/100 to <1/10), uncommon (1/1000 to <1/100), rare (1/10,000 to <1/1,000) and very rare (<1/10,000). Very common, common and uncommon events were generally determined from clinical trial data. The incidence in placebo was taken into account. Rare and very rare events were generally determined from post-marketing spontaneous data. The following frequencies are estimated at the standard recommended doses of ondansetron according to indication and formulation.

Immune system disorders

Rare: Immediate hypersensitivity reactions, sometimes severe including anaphylaxis.

Nervous system disorders

Very common: Headache.

Uncommon: Seizures, movement disorders (including extrapyramidal reactions such as dystonic reactions, oculogyric crisis and dyskinesia), observed without definitive evidence of persistent clinical sequelae.

Rare: Dizziness during rapid intravenous administration.

Eye disorders

Rare: Transient visual disturbances (e.g. blurred vision), predominantly during intravenous administration.

Very rare: Transient blindness, predominantly during intravenous administration. The majority of the blindness cases reported resolved within 20 minutes. Most patients had received chemotherapeutic agents, which included cisplatin. Some cases of transient blindness were reported as cortical in origin.

Cardiac disorders

Uncommon: Arrhythmias, chest pain with or without ST segment depression, bradycardia.

Very rare: Transient ECG changes including QT interval prolongation, predominantly with intravenous administration of ondansetron.

Vascular disorders

Common: Sensation of warmth or flushing.

Uncommon: Hypotension.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: Hiccups.

Gastrointestinal disorders

Common: Constipation.

Hepatobiliary disorders

Uncommon: Asymptomatic increases in liver function tests. These events were observed commonly in patients receiving chemotherapy with cisplatin.

General disorders and administration site conditions

Common: Local intravenous injection site reactions (e.g. rash, urticaria, itching), sometimes extending along the drug administration vein.

Paediatric population

The adverse event profiles in children and adolescents were comparable to that seen in adults.

4.9 Overdose

Symptoms and Signs

There is limited experience of ondansetron overdose. In the majority of cases, symptoms were similar to those already reported in patients receiving recommended doses (see section 4.8). Manifestations that have been reported include visual disturbances, severe constipation, hypotension and a vasovagal episode with transient second degree AV block.

Treatment

There is no specific antidote for ondansetron, therefore in all cases of suspected overdose, symptomatic and supportive therapy should be given as appropriate. The use of peccanuarha to treat overdose with ondansetron is not recommended, as patients are unlikely to respond due to the anti-emetic action of ondansetron itself.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

ATC code: A04 Antiemetics and anti-nauseants

ATC group: A04AA01 Serotonin (5HT₃) antagonist

Ondansetron is a potent, highly selective 5HT₃ receptor-antagonist. Its precise mode of action in the control of nausea and vomiting is not known. Chemotherapeutic agents and radiotherapy may cause release of 5HT in the small intestine initiating a vomiting reflex by activating vagal afferents via 5HT₃ receptors. Ondansetron blocks the initiation of this reflex. Activation of vagal afferents may also cause a release of 5HT in the area postrema, located on the floor of the fourth ventricle, and this may also promote emesis through a central mechanism. Thus, the effect of ondansetron in the management of the nausea and vomiting induced by cytotoxic chemotherapy and radiotherapy is probably due to antagonism of 5HT₃ receptors on neurons located both in the peripheral and central nervous system. The mechanisms of action in post-operative nausea and vomiting are not known but there may be common pathways with cytotoxic induced nausea and vomiting.

Ondansetron does not alter plasma prolactin concentrations. The role of ondansetron in opiate-induced emesis is not yet established.

Paediatric population

CINV

The efficacy of ondansetron in the control of emesis and nausea induced by cancer chemotherapy was assessed in a double-blind randomised trial in 415 patients aged 1 to 18 years. On the days of chemotherapy, patients received either ondansetron 5 mg/m² intravenous + ondansetron 4 mg orally after 8-12 hrs or ondansetron 0.45 mg/kg intravenous + placebo orally after 8-12 hrs. Post-chemotherapy both groups received 4 mg ondansetron syrup twice daily for 3 days. Complete control of emesis on worst day of chemotherapy was 49% (5 mg/m² intravenous + ondansetron 4 mg orally) and 41% (0.45 mg/kg intravenous + placebo orally). Post-chemotherapy both groups received 4 mg ondansetron syrup twice daily for 3 days.

PONV

The efficacy of a single dose of ondansetron in the prevention of post-operative nausea and vomiting was investigated in a randomised, double-blind, placebo-controlled study in 670 children aged 1 to 24 months (post-conceptual age 44 weeks, weight 3 kg). Included subjects were scheduled to undergo elective surgery under general anaesthesia and had an ASA status III. A single dose of ondansetron 0.1 mg/kg was administered within five minutes following induction of anaesthesia. The proportion of subjects who experienced at least one emetic episode during the 24-hour assessment period (ITT) was greater for patients on placebo than those receiving ondansetron (28% vs. 11%, p < 0.0001).

Four double-blind, placebo-controlled studies have been performed in 1469 male and female patients (2 to 12 years of age) undergoing general anaesthesia. Patients were randomised to either single intravenous dose of ondansetron (0.1 mg/kg for paediatric patients weighing 40 kg or less, 4 mg for paediatric patients weighing more than 40 kg; number of patients = 735) or placebo (number of patients = 734). Study drug was administered over at least 30 seconds, immediately prior to or following anaesthesia induction. Ondansetron was significantly more effective than placebo in preventing nausea and vomiting. The results of these studies are summarised in Table 3.

Table 3 Prevention and treatment of PONV in Paediatric Patients. Treatment response over 24 hours

Study	Endpoint	Ondansetron %	Placebo	% p value
S3A380	CR	68	39	<0.001
S3GT09	CR	61	35	<0.001
S3A381	CR	53	17	<0.001
S3GT11	no nausea	64	51	0.004
S3GT11	no nausea	60	47	0.004

CR = no emetic episodes, rescue or withdrawal

5.2 Pharmacokinetic properties

Following oral administration, ondansetron is passively and completely absorbed from the gastrointestinal tract and undergoes first pass metabolism. Peak plasma concentrations of about 30ng/ml are attained approximately 1.5 hours after an 8mg dose. For doses above 8mg the increase in ondansetron systemic exposure with dose is greater than proportional; this may reflect some reduction in first pass metabolism at higher oral doses. Bioavailability, following oral administration, is slightly enhanced by the presence of food but unaffected by antacids. Studies in healthy elderly volunteers have shown slight, but clinically insignificant, age-related increases in both oral bioavailability (65%) and half-life (five hours) of ondansetron. Gender differences were shown in the disposition of ondansetron, with females having a greater rate and extent of absorption following an oral dose and reduced systemic clearance and volume of distribution (adjusted for weight). The disposition of ondansetron following oral, intramuscular (IM) and intravenous (IV) dosing is similar with a terminal half-life of about three hours and steady state volume of distribution of about 140L. Equivalent systemic exposure is achieved after IM and IV administration of ondansetron.

Following administration of ondansetron suppository, plasma ondansetron concentrations become detectable between 15 and 60 minutes after dosing. Concentrations rise in an essentially linear fashion, until peak concentrations of 20-30ng/ml are attained, typically six hours after dosing. Plasma concentrations then fall, but at a slower rate than observed following oral dosing due to continued absorption of ondansetron.

Ondansetron is not highly protein bound (70-76%). Ondansetron is cleared from the systemic circulation predominantly by hepatic metabolism through multiple enzymic pathways. Less than 5% of the absorbed dose is excreted unchanged in the urine. The absence of the enzyme CYP2D6 (the dextroisomeric polymorphism) has no effect on ondansetron's pharmacokinetics. The pharmacokinetic properties of ondansetron are unchanged on repeat dosing.

Special Patient Populations

Children and Adolescents (aged 1 month to 17 years)

In paediatric patients aged 1 to 4 months (undergoing surgery, weight normalised clearance was approximately 30% slower than in patients aged 5 to 24 months (n=22) but comparable to the patients aged 3 to 12 years. The half-life in the patient population aged 1 to 4 months was reported to average 6.7 hours compared to 2.9 hours for patients in the 5 to 24 month and 3 to 12 year age range. The differences in pharmacokinetic parameters in the 1 to 4 month patient population can be explained in part by the higher percentage of total body water in neonates and infants and a higher volume of distribution for water soluble drugs like ondansetron.

In paediatric patients aged 3 to 12 years undergoing elective surgery with general anaesthesia, the absolute values for both the clearance and volume of distribution of ondansetron were reduced in comparison to values with adult patients. Both parameters increased in a linear fashion with weight and by 12 years of age, the values were approaching those of young adults. When clearance and volume of distribution values were normalised by body weight, the values for these parameters were similar between the different age group populations. Use of weight-based dosing compensates for age-related changes and is effective in normalising systemic exposure in paediatric patients.

Population pharmacokinetic analysis was performed on 428 subjects (cancer patients, surgery patients and healthy volunteers) aged 1 month to 44 years following intravenous administration of ondansetron. Based on this analysis, systemic exposure (AUC) of ondansetron following oral or IV dosing in children and adolescents was comparable to adults, with the exception of infants aged 1 to 4 months. Volume was related to age and was lower in adults than in infants and children. Clearance was related to weight but not to age with the exception of infants aged 1 to 4 months. It is difficult to conclude whether there was an additional reduction in clearance related to age in infants' 1 to 4 months or simply inherent variability due to the low number of subjects studied in this age group. Since patients less than 6 months of age will only receive a single dose in PONV a decreased clearance is not likely to be clinically relevant.

In patients with renal impairment (creatinine clearance 15-50 ml/min), both systemic clearance and volume of distribution are reduced following IV administration of ondansetron, renal clearance is reduced, but renal clearance is not significantly reduced. The elimination half-life (5-4h). A study in patients with severe renal impairment who required regular haemodialysis (studied between dialyses) showed ondansetron's pharmacokinetics to be essentially unchanged following IV administration. Specific studies in the elderly or patients with renal impairment have been limited to IV and oral administration.

Following oral, intravenous or intramuscular dosing in patients with severe hepatic impairment, ondansetron's systemic clearance is markedly reduced with terminal elimination half-lives (15-32 h) and an oral bioavailability approaching 100% due to reduced pre-systemic metabolism.

5.3 Preclinical safety data

No additional data of relevance.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate

Sodium chloride

Water for injection

6.2 Incompatibilities

Ondansetron injection should not be administered in the same syringe or infusion as any other medication.

6.3 Shelf life

36 months (unopened)

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C. Protect from light.

Keep the ampoule in the outer carton

Keep out of the reach and sight of children

6.5 Nature and contents of container

Type USP amber glass 2ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

Type USP amber glass 4ml capacity ampoules. Each pack contains five ampoules.

<

Usage réservé uniquement aux médecins reconnus, à un hôpital ou à un laboratoire

Onsett

Onsett 2 mL

Chaque ml contient :
Chlorhydrate d'ondansétron USP
équivalent à Ondansétron 2 mg
Eau pour injection BP q.s.

Onsett 4 mL

Chaque ml contient :
Chlorhydrate d'ondansétron USP
équivalent à Ondansétron 2 mg
Eau pour injection BP q.s.

1. NOM DU MÉDICAMENT

Onsett Injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 2 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté)
Chaque ampoule de 2 ml contient 4 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté)
Chaque ampoule de 4 ml contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion
Solution claire, incolore, sans particule visible ni fibre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes
Contrôle les nausées et vomissements provoqués par une chimiothérapie cytotoxique et une radiothérapie ; prévient et traite les nausées et vomissements postopératoires (NVPO).

Population pédiatrique

Contrôle les nausées et les vomissements provoqués par la chimiothérapie (NVPC) chez les enfants âgés de 6 mois ; prévient et traite les NVPO chez les enfants âgés de 1 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Chimiothérapie et radiothérapie

Pour usage intraveineux ou pour usage intramusculaire

Usage unique. Jeter le reste immédiatement après usage

Adultes : La voie d'administration et la dose du chlorhydrate d'ondansétron doivent varier entre 8 et 32 mg par jour et être choisies comme indiqué ci-dessous.

Pour la plupart des patients recevant une chimiothérapie émetteuse ou une radiothérapie, le chlorhydrate d'ondansétron 8 mg doit être administré en une injection lente intraveineuse ou intramusculaire immédiatement avant le traitement, suivi de 8 mg par voie orale douze heures après.

La protection contre des vomissements tardifs ou prolongés n'est effective qu'après les 24 premières heures, le traitement par voie orale ou rectale au chlorhydrate d'ondansétron doit continuer pendant cinq jours après le début du traitement.

Une chimiothérapie fortement émetteuse : Pour les patients recevant une chimiothérapie fortement émetteuse, on peut par exemple leur administrer de la cisplatine à forte dose, du chlorhydrate d'ondansétron soit par voie rectale, intraveineuse ou intramusculaire.

Le chlorhydrate d'ondansétron s'avère être aussi efficace au-delà des premières 24 heures de la chimiothérapie selon la posologie ci-après :

- une dose unique de 8 mg par une injection lente intraveineuse ou intramusculaire immédiatement avant la chimiothérapie,
- une dose de 8 mg par une injection lente intraveineuse ou intramusculaire immédiatement avant la chimiothérapie, suivie de deux autres doses d'injections intraveineuses ou intramusculaires de 8 mg deux à quatre heures après ou alors d'une perfusion constante de 1 mg/heure pendant 24 heures,
- une dose unique de 32 mg diluée dans 50 à 100 ml de solution saline ou autre liquide de perfusion compatible et administrée pendant au moins 15 minutes, immédiatement avant la chimiothérapie.

Le choix de la posologie est déterminé par la gravité des vomissements.

L'efficacité du chlorhydrate d'ondansétron en chimiothérapie fortement émetteuse peut être améliorée par l'ajout d'une dose unique, par voie intraveineuse, du dexaméthasone sodium phosphate, 20 mg administrés avant la chimiothérapie.

Pour se protéger contre les vomissements tardifs ou prolongés après les premières 24 heures, l'administration par voie orale ou rectale du chlorhydrate d'ondansétron doit continuer pendant cinq jours après le traitement.

Population infantile

NVPC chez les enfants âgés de 6 mois et les adolescents

La dose pour les NVCC peut être calculée en fonction de la surface corporelle(SC) ou le poids. Voir ci-dessous. Sur la base du poids, la posologie au quotidien est plus élevée par rapport à la posologie sur la base de la surface corporelle (voir les sections 4.4 et 5.1).

Le chlorhydrate d'ondansétron doit être dilué dans 5 % de dextrose ou dans 0,9 % chlorure de sodium ou tout autre liquide de perfusion compatible (voir section 6.6) et administré par voie intraveineuse pendant au moins 15 minutes.

Il n'existe pas de données provenant d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation du chlorhydrate d'ondansétron dans la prévention des NVIC tardifs ou prolongés. Il n'existe pas non plus de données provenant des essais cliniques contrôlés sur l'utilisation du chlorhydrate d'ondansétron pour le traitement des nausées et des vomissements provoqués par la radiothérapie chez les enfants.

Posologie sur la base de la surface corporelle

Le chlorhydrate d'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie comme une dose unique intraveineuse de 5 mg/m². La dose intraveineuse ne doit pas dépasser 8 mg.

L'administration orale peut commencer douze heures plus tard et peut être prolongée pendant 5 jours (tableau 1).

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

Tableau 1 : Posologie sur la base de la surface corporelle pour chimiothérapie — enfants âgés de 6 mois et adolescents

Surface corporelle	Jour 1 ^{max}	Jours 2-6 ^o
<0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg de sirop toutes après12 hrs	2 mg sirop toutes les 12 heures
≥0,6m ²	5 mg/m2 i.v. plus 4 mg de sirop ou un comprimé après 12 heures	4 mg sirop ou un comprimé toutes les 12 heures

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

b. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser la dose adulte qui est de 32 mg.

Posologie sur la base du poids

Sur la base du poids, la posologie quotidienne est plus élevée par rapport à la posologie sur la base de la surface corporelle (voir les sections 4.4. et 5.1).

Le chlorhydrate d'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose unique de 0,15 mg/kg par voie intraveineuse. La dose intraveineuse ne doit pas dépasser 8 mg.

Deux autres doses intraveineuses pourront être administrées en 4 heures d'intervalle. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser la dose adulte qui est de 32 mg.

L'administration par voie orale peut commencer 12 heures plus tard et peut continuer pendant 5 jours (tableau 2).

Tableau 2: Posologie sur la base du poids pour chimiothérapie — enfants âgés de 6 mois et adolescents

Poids	Jour 1 ^{max}	Jours 2-6 ^o
≤10 Kg	Jusqu'à 3 doses de 0.15mg/kg toutes les 4 heures	2 mg sirop toutes les 12 heures
10 Kg	Jusqu'à 3 doses de 0.15mg/kg toutes les 4 heures	4 mg sirop ou tablette toutes les 12 heures

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

b. La dose totale au quotidien ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Personnes âgées : Le chlorhydrate d'ondansétron est bien toléré par les patients de plus de 65 ans et ne nécessite aucune modification de la posologie, de la fréquence d'administration ou du mode d'administration.

Patients présentant une insuffisance rénale : Ne nécessite aucune modification de posologie au quotidien de fréquence d'administration, ni de voie d'administration.

Patients présentant une insuffisance hépatique : la clairance du chlorhydrate d'ondansétron est considérablement réduite et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les sujets ayant une insuffisance modérée ou sévère de la fonction hépatique. Chez ces patients, une dose totale au quotidien de 8 mg ne doit pas être dépassée.

Nausées et vomissements postopératoires (NVPO)

Adultes : Pour la prévention des NVPO, le chlorhydrate d'ondansétron peut être administré soit par voie orale soit par injection intraveineuse ou intramusculaire. Le chlorhydrate d'ondansétron peut être administré en une dose unique de 4 mg administrés par injection intramusculaire ou intraveineuse lente à induction d'anesthésie. Pour le traitement des NVPO établis, une seule dose de 4 mg administrée par injection intramusculaire ou par intraveineuse lente est recommandée.

Population infantile

NVPO chez les enfants âgés d'un mois et chez les adolescents

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

Pour le traitement des NVPO après la chirurgie chez les patients pédiatriques ayant une intervention chirurgicale pratiquée sous anesthésie générale, une dose unique de chlorhydrate d'ondansétron peut être administrée par intraveineuse lente (pas moins de 30 secondes) à une dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de chlorhydrate d'ondansétron dans le traitement des NVPO chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Personnes âgées : L'expérience clinique est encore limitée en ce qui concerne l'utilisation du chlorhydrate d'ondansétron pour la prévention et le traitement des NVPO chez les personnes âgées, mais chlorhydrate d'ondansétron est bien toléré chez les patients âgés de plus de 65 ans sous une chimiothérapie.

Patients présentant une insuffisance rénale : Aucune modification de posologie quotidienne ou la fréquence d'administration, ou la voie d'administration n'est nécessaire.

Patients présentant une insuffisance hépatique : la clairance du chlorhydrate d'ondansétron est considérablement diminuée et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les sujets ayant un taux modéré ou sévère d'insuffisance de la fonction hépatique. Chez de tels patients, une dose totale quotidienne de 8 mg ne doit pas être dépassée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants de la préparation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions :

Les réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients ayant manifesté une hypersensibilité à d'autres antagonistes des récepteurs 5HT sélectifs.

Très rarement, et ceci principalement avec l'ondansétron par voie intraveineuse, l'EKG transitoire et l'intervalle QT ont été signalés.

L'ondansétron ayant tendance à augmenter le temps de transit du gros intestin, les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après administration.

Chez les patients avec chirurgie adéno-amygdalienne (adénotonsillar), la prévention des nausées et des vomissements à l'aide d'ondansétron peut masquer des hémorragies internes. Par conséquent, ces patients doivent être suivis attentivement après administration d'ondansétron.

Population infantile

Les patients pédiatriques recevant l'ondansétron avec des agents chimiothérapeutiques hépatotoxiques doivent être surveillés de très près pour insuffisance de la fonction hépatique.

NVCC

Lors du calcul de la dose en mg/kg et au moment d'administrer trois doses par intervalle de 4 heures par jour, la dose quotidienne totale sera plus élevée que si une dose unique de 5 mg/m² suivie d'une dose orale est administrée. L'efficacité comparée de ces différents schémas de posologie n'a pas été étudiée dans des essais cliniques. La comparaison de plusieurs essais indique une efficacité similaire pour les deux régimes (section 5.1).

4.5 Interaction médicamenteuse et autre forme d'interaction

Il n'existe aucune preuve que l'ondansétron induit ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments très souvent administrés en même temps. Des études spécifiques ont montré qu'il n'existe pas d'interactions pharmacocinétiques lorsque l'ondansétron est administré avec de fentanyl, du temazepam, du furosémide, de l'alfentanil, du tramadol, de la morphine, de l'fidocaïn, du thépental ou du propofol.

Phényloïne, carbamazépine et rifampicine : Chez les patients traités avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple la phényloïne, la carbamazépine et la rifampicine), la clairance orale d'ondansétron a été augmentée et les concentrations sanguines de l'ondansétron ont diminué.

Tramadol : Les résultats provenant de petites études révèlent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

L'utilisation de l'ondansétron avec médicaments qui prolongent le QT peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT supplémentaire. L'utilisation concomitante d'ondansétron avec des médicaments cardiotoxiques (par exemple anthracyclines) peut augmenter le risque d'arythmies (voir section 4).

4.6 Grossesse et allaitement

La sécurité de l'ondansétron pendant la grossesse n'a pas été établie.

Allaitement

Des tests ont montré que l'ondansétron passe dans le lait des animaux en lactation. Il est ainsi recommandé aux mères recevant ondansétron de ne pas allaiter le bébé.

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

Le test psychomoteur montre que l'ondansétron ne nuit pas à la performance, ni ne provoque une sédation.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (1/10), fréquent (1/100 à <1/10), peu fréquent (1/1000 à <1/100), rare (1/10 000 à <1/10 000), et très rare (<1/10 000). Les cas communs et peu communs sont généralement déterminés à partir des données d'essais cliniques.

L'incidence dans le groupe placebo a été prise en compte. Les événements rares et très rares sont généralement déterminés à partir des données spontanées après commercialisation. Les fréquences suivantes sont estimées à des doses standard recommandées d'ondansétron en fonction de l'indication et de la formulation.

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères avec des réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Peu fréquent : convulsions, troubles du mouvement (y compris les syndromes extrapyramidaux tels que des réactions dystoniques, des crises oculogyres et des dyskinesies), observés sans preuve définitive des séquences cliniques persistantes.

Rare : vertige pendant l'administration intraveineuse rapide.

Affections oculaires

Rare : troubles visuels transitoires (par exemple, vision floue), surtout pendant l'administration intraveineuse.

Très rare : la cécité transitoire, principalement lors de l'administration par voie intraveineuse. La majorité des cas de cécité ont été déclarés résolus dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques qui échappaient à la cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été signalés comme étant d'origine corticale.

Affections cardiaques

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

Très rares : modifications transitoires de l'EKG, y compris l'intervalle QT, principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron.

Affections vasculaires

Fréquent : Sensation de chaleur ou de bouffées vasomotrice.

Peu fréquent : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Hoquet.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Constipation.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquents : augmentations asymptomatiques des tests de la fonction hépatique. Ces événements ont été fréquemment observés chez les patients recevant une chimiothérapie à la cisplatine.

Troubles généraux et anomalies après administration

Fréquent : réactions locales au site d'injection intraveineuse (par exemple, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons), parfois s'étendant le long de la veine d'administration du médicament.

Population infantile

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

4.9 Surdosage

Symptômes et Signes

Il existe peu de cas de surdosage d'ondansétron. Dans la majorité des cas, les symptômes sont similaires à ceux déjà signalés chez des patients recevant des doses recommandées (voir section 4.8). Les manifestations qui ont été signalées sont des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et un épisode vasovagal avec bloc auriculo-ventriculaire transitoire de second degré.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour l'ondansétron, par conséquent, dans en cas de suspicion de surdosage, un traitement symptomatique doit être accordée, le cas échéant.

L'utilisation d'ipécaacanha pour traiter un surdosage avec l'ondansétron n'est pas recommandé, car les malades sont peu susceptibles de répondre en raison de l'action antiémétique de l'ondansétron.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC - A04A-antémétiques et anti-nauséux

Groupe ATC - A04AA01-sérotinine (5HT3) antagoniste

L'ondansétron est un puissant antagoniste du récepteur 5HT hautement sélectif. Son mode d'action précis dans le contrôle des nausées et des vomissements n'est pas connu. Les agents chimiothérapeutiques et la radiothérapie peuvent provoquer la libération de 5HT dans l'intestin grêle et ainsi stimuler un réflexe de vomissement par l'activation des afférences vagales via les récepteurs 5HT. L'ondansétron bloque la stimulation de ce réflexe. L'activation des afférences vagales peut également provoquer une libération de 5HT dans le domaine postrema, situé sur le plancher du quatrième ventricule, ce qui peut aussi favoriser des vomissements par un mécanisme central. Ainsi, l'effet de l'ondansétron dans la gestion des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie est probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5HT3 sur les neurones situés à la fois dans le système nerveux central et dans le périphérique. Les mécanismes d'action des nausées et vomissements postopératoires ne sont pas connus, cependant il peut y avoir des voies communes avec des nausées et des vomissements cytotoxiques induits.

L'ondansétron ne modifie pas les concentrations plasmatiques de prolactine. Son rôle dans les vomissements opérés n'est pas encore établi.

Population infantile

NVCC

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des vomissements et des nausées induites par la chimiothérapie du cancer a été évaluée dans un essai randomisé en double aveugle chez 415 patients âgés de 1 à 16 ans. Sur les jours de chimiothérapie, les patients ont reçu soit l'ondansétron 5 mg/m² par voie intraveineuse + l'ondansétron 4 mg par voie orale toutes les 8 à 12 heures soit l'ondansétron 0,45 mg/kg par voie intraveineuse + placebo par voie orale toutes les 8-12 heures. Après la chimiothérapie, deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron en sirop deux fois par jour pendant 3 jours. Le contrôle complet des vomissements sur le pire des jours de la chimiothérapie était de 49 % (5 mg/m² par voie intraveineuse + 4 mg d'ondansétron par voie orale) et 41 % (0,45 mg/kg par voie intraveineuse + placebo par voie orale). Après la chimiothérapie deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron en sirop deux fois par jour pendant 3 jours.

NVPO

L'efficacité d'une dose unique d'ondansétron pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires a été étudiée dans une étude en double aveugle contrôlée contre placebo randomisé, chez 670 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge postconceptionnel 44 semaines, poids 3 kg). Les Sujets de l'échantillon devaient subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale et avaient un statut ASA III. Une dose unique d'ondansétron 0,1 mg/kg a été administrée dans les cinq minutes qui suivaient l'induction d'anesthésie. La proportion de sujets ayant présenté au moins un épisode émétique au cours de la période d'évaluation de 24 heures (ITT) était plus élevée chez les patients sous placebo que chez ceux recevant l'ondansétron (28 % vs 11 %, p <0,001).

Quatre études en double aveugle, contrôlées par placebo ont été réalisées sur 1469 patients masculins et féminins (2 à 12 ans) sous anesthésie générale. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une dose intraveineuse 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 = 755) soit un placebo (nombre de patients = 734). Le médicament d'étude a été administré au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron a été du 10x plus efficace que le placebo dans la prévention des nausées et des vomissements. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 Prévention et traitement des NVPO chez les patients pédiatriques réaction de traitement au-delà de 24 heures

Étude	Résultat	Ondansétron %	Placebo	Valeur en %
S3A380	CR	68	39	<0.001
S3GT09	CR	61	35	<0.001
S3A381	CR	53	17	<0.001
S3GT11	Pas de nausée	64	51	0.004
S3GT11	Pas de nausée	60	47	0.004

CR=absence de vomissements, de sauvetage ou de retrait

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'ondansétron est passivement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal et subit un métabolisme de premier passage. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes environ 1,5 heure après une dose de 8 mg. Pour des doses supérieures à 8 mg de l'augmentation de l'exposition systémique à la dose d'ondansétron est plus que proportionnelle, ce qui peut refléter une certaine réduction du métabolisme de premier passage à des doses orales élevées. La biodisponibilité après administration par voie orale, est légèrement améliorée par la présence de la nourriture, toutefois elle n'est pas affectée par les antiacides. Des études chez des volontaires âgés et en bonne santé ont montré une légère, mais cliniquement insignifiante, augmentation liée à l'âge dans les deux biodisponibilités orales (65 %) et la demi-vie (cinq heures) de l'ondansétron. Les différences de doses ont été observées dans la disposition de l'ondansétron, les femmes ayant un taux et un degré d'absorption plus élevés après une dose orale et une clairance systémique réduite ainsi que le volume de distribution (ajusté en fonction du poids). La disposition de l'ondansétron après administration orale, intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV) est similaire à une demi-vie terminale d'environ trois heures et un état du volume de distribution constant d'environ 140L. L'exposition systémique équivalente est obtenue après administration IM et IV d'ondansétron. Après l'administration d'ondansétron suppositoires, les concentrations plasmatiques de l'ondansétron sont détectables entre 15 et 60 minutes après administration. Les concentrations augmentent de façon essentiellement linéaire, jusqu'à ce que les concentrations maximales de 20-30ng/ml soient atteintes, généralement six heures après l'administration. Les concentrations plasmatiques retombent, mais à un rythme plus lent que celui observé après administration orale en raison de l'absorption continue d'ondansétron. L'ondansétron n'est pas fortement lié aux protéines (70-76%). L'ondansétron est éliminé de la circulation systémique principalement par métabolisme hépatique à travers de multiples voies enzymatiques. Less than 5% of the absorbed dose is excreted unchanged in the urine. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme débrisoquine) n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. Les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron sont inchangées sur l'administration répétée.

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 intervention chirurgicale, la clairance normalisée de poids était d'environ 30 % plus lent 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 de patients âgés de 1 à 4 mois a été signalée en moyenne 6,7 heures par rapport à 2,9 heures pour les patients de 5 à 24 mois et de 3 à 12 ans. Les différences dans les paramètres pharmacocinétiques de la population des patients âgés de 1 à 4 mois peuvent s'expliquer en partie par le pourcentage plus élevé d'eau corporelle totale chez les nouveau-nés et chez les nourrissons ainsi que par un volume plus élevé de distribution de médicaments hydrosolubles comme l'ondansétron.

Chez les enfants âgés de 3 à 12 ans subissant un chirurgie avec anesthésie générale, les valeurs absolues tant pour la clairance que pour le volume de distribution de l'ondansétron ont été réduites par rapport aux valeurs observées dans la disposition de l'ondansétron, les femmes ayant un taux et un degré d'absorption plus élevés après une dose orale et une clairance systémique celles de jeunes adultes. Lorsque la clairance et le volume des valeurs de la distribution ont été normalisés en fonction du poids, les valeurs de ces paramètres étaient identiques entre les différents groupes d'âge. L'utilisation de la posologie sur la base du poids compense les changements liés à l'âge et est efficace dans la normalisation de l'exposition systémique chez les patients pédiatriques.

L'analyse pharmacocinétique de la population a été réalisée sur 428 sujets (patients atteints de cancer, patients de chirurgie et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans après administration intraveineuse d'ondansétron. Sur la base de cette analyse, l'exposition systémique (AUC) de l'ondansétron suite à une administration orale ou IV 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 était lié à l'âge et était plus faible chez les adultes que chez les nourrissons et les enfants. La clairance a été liée au poids et non à l'âge, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure s'il y a eu une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons âgés de 1 à 4 mois ou tout simplement de la variabilité inhérente en raison du nombre limité de sujets étudiés dans ce groupe d'âge. Comme les patients de moins de 6 mois d'âge ne recevoit qu'une dose unique de NVPO une diminution de la clairance est susceptible d'être cliniquement non pertinentes.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine 15-60 ml/min), la clairance systémique et le volume de distribution sont réduits après administration IV d'ondansétron, entraînant une légère, mais cliniquement pertinente, augmentation de la demi-vie (5.4h). Une étude chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et qui ont subi une hémodialyse régulière (étude entre dialyses) a montré que la pharmacocinétique de l'ondansétron est pratiquement inchangée après administration IV. Des études spécifiques chez les personnes âgées ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale ont été limitées à l'administration IV et par voie orale.

Après administration orale, intraveineuse ou intramusculaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la clairance systémique de l'ondansétron est nettement réduite avec des demi-vies prolongées (15-32h) et une biodisponibilité orale proche de 100 % en raison du métabolisme présystémique réduit.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune donnée supplémentaire pertinente.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES