

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ondansétron pour Injection USP

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient

Chlorhydrate d'Ondansétron USP

Équivalent à Ondansétron.....2,0 mg

Eau pour Injection.....q.s.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection

Solution claire, incolore, exempte de particules et de fibres visibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes :

L'ondansétron est indiqué pour la prise en charge de la nausée et des vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie

L'ondansétron est indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires (NVPO).

Population pédiatrique :

L'ondansétron est indiqué pour la prise en charge des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants âgés ≤ 6 mois, et pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires chez les enfants âgés ≤ 1 mois.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie

Adultes : Le potentiel émétisant du traitement du cancer varie en fonction des doses et des combinaisons de schémas utilisées pour la chimiothérapie et la radiothérapie. La voie d'administration et la dose d'ondansétron doivent être flexibles dans la plage de 8 à 32 mg par jour et sélectionnées comme indiqué ci-dessous.

Chimiothérapie et radiothérapie de risque émétogène : Pour la plupart des patients recevant une chimiothérapie et une radiothérapie de risque émétogène, de l'ondansétron à raison de 8 mg doit être administré par injection intraveineuse lente (en pas moins de 30 secondes) ou par voie intramusculaire ou par d'autres voies d'administration sur une période de 15 minutes

immédiatement avant le traitement. Cependant, ce produit est destiné pour une injection ou perfusion seulement.

Pour protéger contre les vomissements retardés ou prolongés après les 24 premières heures, le traitement oral par ondansétron devrait être poursuivi jusqu'à 5 jours après un cours de traitement.

Chimiothérapie hautement émétisante : Pour les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante, p.ex. cisplatine à dose élevée, l'ondansétron peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ondansétron s'est révélé être tout aussi efficace dans les schémas posologiques suivants au cours des premières 24 heures de chimiothérapie :

- Une dose unique de 8 mg par injection intraveineuse lente (en pas moins de 30 secondes) ou par injection intramusculaire sur une période de 15 minutes immédiatement avant la chimiothérapie.
- Une dose de 8 mg par injection intraveineuse lente (en pas moins de 30 secondes) ou par injection intramusculaire sur une période de 15 minutes immédiatement avant la chimiothérapie, suivie de deux injections intraveineuses supplémentaires (en pas moins de 30 secondes) ou de doses intramusculaires de 8 mg à pas moins de quatre heures d'intervalle, ou par perfusion constante de 1 mg/heure pendant jusqu'à 24 heures.
- Doses supérieures à 8 mg et jusqu'à une dose maximale de 16 mg diluées dans 50 à 100 ml de saline ou un autre liquide de perfusion compatible (*voir rubrique 6.6*) et perfusées pendant au moins 15 minutes immédiatement avant la chimiothérapie.

Une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée en raison du risque accru d'allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose (*voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1*)

Le choix du schéma posologique devrait être déterminé en fonction de la gravité de la stimulation émétisante.

L'efficacité d'ondansétron dans la chimiothérapie hautement émétisante peut être améliorée par l'ajout d'une dose unique de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone administrée avant la chimiothérapie

Pour protéger contre les vomissements retardés ou prolongés après les 24 premières heures, le traitement oral par ondansétron devrait être poursuivi jusqu'à 5 jours après un cours de traitement.

Population pédiatrique :

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants âgés ≤ 6 mois et les adolescents :

La dose pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie peut être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) ou du poids – voir ci-dessous. Dans les études cliniques pédiatriques, l'Ondansétron a été administré par perfusion IV dilué dans 25 à 50 ml de saline ou un autre liquide de perfusion compatible et perfusé pendant au moins 15 minutes

La posologie établie en fonction du poids entraîne des doses quotidiennes totales plus élevées par rapport à la posologie établie en fonction de la SC – voir rubriques 4.4 et 5.1.

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

Il n'existe aucune donnée provenant des essais cliniques contrôlés sur l'utilisation d'Ondansétron pour Injection dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou prolongés induits par la chimiothérapie. Il n'existe aucune donnée provenant des essais cliniques contrôlés sur l'utilisation d'Ondansétron pour Injection pour les nausées et les vomissements induits par la radiothérapie chez les enfants.

Posologie par surface corporelle :

L'Ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une seule dose intraveineuse de 5 mg/m². La dose intraveineuse unique ne doit pas dépasser 8 mg.

L'administration orale peut commencer douze heures plus tard et peut être poursuivie pendant jusqu'à 5 jours. Voir le tableau 1 ci-dessous,

La dose totale quotidienne sur 24 heures (administrée en doses divisées) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Tableau 1 : Posologie établie en fonction de la surface corporelle - Enfants âgés ≤ 6 mois et adolescents

SC	Jour 1 ^{a,b}	Jours 2 à 6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² par voie i.v. plus 2 mg de sirop ou après 12 heures	2 mg de sirop toutes les 12 heures
≤ 0,6 m ²	5 mg/m ² par voie i.v. plus 4 mg de sirop ou un comprimé après 12 heures	4 mg de sirop ou comprimé toutes les 12 heures
> 1,2 m ²	5 mg/m ² ou 8 mg i.v. plus 8 mg de sirop ou comprimé après 12 heures	8 mg de sirop ou comprimé toutes les 12 heures

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

^b La dose totale quotidienne sur 24 heures (administrée en doses divisées) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Posologie par poids corporel :

La posologie établie en fonction du poids entraîne des doses quotidiennes totales plus élevées par rapport à la posologie établie en fonction de la SC – voir rubriques 4.4 et 5.1. L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une seule dose intraveineuse de 0,15 mg/kg. La dose intraveineuse unique ne doit pas dépasser 8 mg.

Deux doses intraveineuses supplémentaires peuvent être administrés à des intervalles de 4 heures.

L'administration orale peut commencer douze heures plus tard et peut être poursuivie pendant jusqu'à 5 jours. Voir le tableau 2 ci-dessous.

La dose totale sur 24 heures (administrée en doses divisées) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

Tableau 2 : Posologie établie en fonction du poids pour la chimiothérapie - Enfants âgés ≤ 6 mois et adolescents

Poids	Jour 1 ^{a,b}	Jours 2 à 6 ^b
≥10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg à des intervalles de 4 heures.	2 mg de sirop toutes les 12 heures
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg à des intervalles de 4 heures.	4 mg de sirop ou comprimé toutes les 12 heures

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

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

Personnes âgées :

Chez les patients âgés de 65 à 74 ans, le schéma posologique des adultes peut être suivi. Toutes les doses intraveineuses doivent être diluées dans 50 à 100 ml de saline ou un autre liquide de perfusion compatible (voir rubrique 6.6) et perfusées sur une période de 15 minutes.

Chez les patients âgés de 75 ans ou plus, la dose intraveineuse initiale d'ondansétron ne doit pas dépasser 8 mg. Toutes les doses intraveineuses doivent être diluées dans 50 à 100 ml de saline ou un autre liquide de perfusion compatible et perfusées pendant sur une période de 15 minutes. La dose initiale de 8 mg peut être suivie par deux doses intraveineuses supplémentaires de 8 mg, perfusées pendant au moins 15 minutes et administrées à pas moins de quatre heures d'intervalle (voir rubrique 5.2)

Veillez également vous référer à 'Populations particulières'

Nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) :

Adultes : Pour la prévention des NVPO, l'Ondansétron peut être administré par voie orale ou par injection intraveineuse ou musculaire.

L'ondansétron peut être administré en une dose unique de 4 mg administrée par injection intramusculaire ou intraveineuse lente lors de l'induction de l'anesthésie.

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

Population pédiatrique :

Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants âgés < 1 mois et les adolescents.

Pour la prévention des NVPO chez les patients pédiatriques qui se font opérés 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 l'induction de l'anesthésie.

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

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'Ondansétron pour Injection pour le traitement des vomissements post-opératoires chez les enfants de moins de 2 ans.

Personnes âgées : Il n'existe qu'une expérience limitée en ce qui concerne l'utilisation d'ondansétron dans la prévention et le traitement des NPVO chez les personnes âgées, cependant l'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans qui reçoivent une chimiothérapie.

Veillez également vous référer à ‘Populations particulières’

Populations particulières

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

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

Métaboliseurs lents de la spartéine / débrisoquine : La demi-vie d'élimination d'ondansétron n'est pas modifiée chez les sujets considérés comme des métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. Par conséquent, chez ces patients, les doses répétées entraîneront des niveaux d'exposition au médicament qui ne seront pas différents de ceux de la population générale. Aucune modification de la dose quotidienne ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire.

Mode d'administration

Utilisation intraveineuse ou intramusculaire

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Les événements respiratoires devraient être traités symptomatiquement et les cliniciens devraient leur prêter une attention particulière en tant que précurseurs des réactions d'hypersensibilité.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT d'une manière proportionnelle à la dose (voir rubrique 5.1). De plus, des cas post-commercialisation de Torsade de Pointes ont été signalés chez des patients utilisant l'ondansétron. Éviter l'Ondansétron chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long. L'ondansétron devrait être administré avec prudence chez les patients qui ont ou pourraient développer un allongement de l'intervalle QTc, y compris chez les patients présentant des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie ou chez les patients prenant d'autres médicaments qui entraînent un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques.

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie devraient être corrigés avant l'administration d'ondansétron.

Il y a eu des rapports post-commercialisation décrivant des patients présentant un syndrome de la sérotonine (y compris un état mental altéré, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires) après l'utilisation concomitante de l'ondansétron avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRNS)). Si le traitement concomitant avec de l'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est conseillé d'observer le patient de manière appropriée.

Étant donné qu'il est connu que l'ondansétron augmente le temps de transit du gros intestin, les patients présentant des signes d'obstruction intestinale sous-aiguë doivent être surveillés après l'administration.

Chez les patients subissant une chirurgie adénotonsillaire, la prévention des nausées et des vomissements avec l'ondansétron peut masquer des saignements occultes. Par conséquent, ces patients doivent être soigneusement suivis après l'administration d'ondansétron.

Ce médicament contient 2,5 mmol (ou 57,0 mg) de sodium par dose quotidienne maximale de 32 mg. Ceci doit être pris en considération par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Population pédiatrique :

La population pédiatrique recevant de l'ondansétron avec des agents chimiothérapeutiques hépatotoxiques devrait être étroitement surveillée pour l'apparition d'une insuffisance hépatique.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie :

Lors du calcul de la dose sur une base mg/kg et de l'administration de trois doses à des intervalles de 4 heures, la dose quotidienne totale sera plus élevée si une dose unique de 5 mg/m² suivie d'une dose orale sont administrées. L'efficacité comparative de ces deux schémas posologiques différents n'a pas été étudiée dans les essais cliniques. L'essai croisé comparatif indique une efficacité similaire pour les deux schémas - voir rubrique 5.1

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

Effets de l'ondansétron sur d'autres médicaments

Il n'y a aucune preuve indiquant que l'ondansétron induit ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments qui sont fréquemment co-administrés ensemble. Des études spécifiques ont montré qu'il n'y a aucune interaction lorsque l'ondansétron est administré avec de l'alcool, du témazépan, du furosémide, du tramadol, de la morphine, de la lidocaïne, du propofol, de l'alfentanil ou du thiopental.

Tramadol

Les données provenant de petites études indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

Substances actives inhibant le cytochrome P-450 L'ondansétron est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques du cytochrome P-450 : CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. En raison de la multiplicité des enzymes métaboliques capable de métaboliser l'ondansétron, l'inhibition de l'enzyme ou l'activité réduite d'une enzyme (p.ex. déficience génétique du CYP2D6) est normalement compensée par d'autres enzymes et devrait entraîner peu ou aucun changement significatif dans la clairance globale de l'ondansétron ou la dose nécessaire.

Inducteurs du CYP3A4 : Chez les patients traités avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine), la clairance orale d'ondansétron a été augmentée et les concentrations d'ondansétron dans le sang ont diminué.

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'ondansétron est co-administré avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT et / ou provoquent des anomalies électrolytiques. (Voir rubrique 4.4).

Apomorphine : Sur la base des rapports d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administré avec de l'ondansétron, l'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée [voir rubrique 4.3].

Substances actives allongeant l'intervalle QT (p.ex. anthracyclines)

L'utilisation d'Ondansétron avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante d'ondansétron avec des médicaments cardiotoxiques (p.ex. des anthracyclines telles que la doxorubicine, la daunorubicine ou le trastuzumab), des antibiotiques (tels que l'érythromycine ou le kétoconazole), des antiarrhythmiques (tels que l'amiodarone) et des bêta-bloquants (tels que l'aténolol ou le timolol) peut augmenter le risque d'arythmie (voir rubrique 4.4).

Médicaments sérotonergiques (p.ex. SSRI et SNRI) : Il y a eu des rapports post-commercialisation décrivant des patients présentant un syndrome de la sérotonine (y compris un état mental altéré, une instabilité autonome et des anomalies neuromusculaires) après l'utilisation concomitante de l'ondansétron avec d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et les IRNS). (Voir rubrique 4.4)

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser une contraception.

Grossesse

Sur la base de l'expérience humaine provenant d'études épidémiologiques, il est suspecté que l'ondansétron provoque des malformations orofaciales lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse.

Dans une étude de cohorte incluant 1,8 million de grossesses, l'utilisation d'ondansétron au cours du premier trimestre a été associée à un risque accru de fentes orales (3 cas supplémentaires pour 10000 femmes traitées ; risque relatif ajusté, 1,24, (IC à 95% 1,03 - 1,48)).

Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques montrent des résultats contradictoires. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets nuisibles directs ou indirects en ce qui concerne la reprotoxicité.

L'ondansétron ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse.

Allaitement

Les tests ont montré que l'ondansétron passe dans le lait maternel des animaux en lactation. Il est donc recommandé que les mères recevant de l'ondansétron n'allaitent pas leurs bébés.

Fertilité

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

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

L'ondansétron n'a aucune ou très peu d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Selon les tests psychomoteurs, l'ondansétron n'altère pas la performance et ne provoque pas de sédation. Aucun effet néfaste n'est prévu sur ces activités dans la pharmacologie d'ondansétron.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organique et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\leq 1/10$), fréquent (1/100 et $< 1/10$), peu fréquent (1/1000 et $< 1/100$), rare (1/10000 et $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). Les effets très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données provenant des essais cliniques. L'incidence dans le groupe placebo a été prise en compte. Les effets rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des données spontanées signalées après la commercialisation.

Les fréquences suivantes sont estimées aux doses recommandées normales d'ondansétron selon l'indication et la formulation.

Troubles du système immunitaire

Rare : Réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, y compris une anaphylaxie.

Troubles du système nerveux

Très fréquent : Maux de tête.

Peu fréquent : Crises, troubles du mouvement (y compris des réactions extrapyramidales telles que des réactions dystoniques, des crises oculogyriques et une dyskinésie) ⁽¹⁾.

Rare : Étourdissement pendant une administration I.V. rapide.

Troubles psychiatriques

Très rare : Dépression

Troubles oculaires

Rare : Troubles visuels transitoires (p.ex. vision trouble) principalement pendant une administration intraveineuse rapide.

Très rare : Cécité transitoire, principalement pendant une administration intraveineuse ⁽²⁾.

Troubles cardiaques

Rare : Allongement de l'intervalle QTc (incluant Torsade de Pointes).

Peu fréquent : Arythmie, douleur thoracique avec ou sans dépression du segment ST, bradycardie.

Troubles vasculaires

Fréquent : Sensation de chaleur ou bouffées vasomotrices.

Peu fréquent : Hypotension.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Hoquet.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : Constipation.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentations asymptomatiques dans les tests de la fonction hépatique.

Ces effets ont été observés plus fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine ⁽³⁾.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité autour du site d'administration (p.ex. éruption cutanée, urticaire, démangeaisons).

Troubles généraux et conditions au site d'administration

Fréquent : réactions locales au site intraveineux

1. Observé sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes.
2. La majorité des cas de cécité signalés ont été résolues en 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, qui comprenait le cisplatine. Certains cas de cécité transitoire ont été signalés comme étant d'origine corticale.
3. Ces effets ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine.

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

Il est important de déclarer les effets indésirables soupçonnés après l'autorisation du médicament. Cela permet de surveiller continuellement le rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé sont priés de déclarer tout effet indésirable soupçonné par e-mail : Safety.cadila.global@cadilapharma.co.in

.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Il n'y a pas assez d'expérience sur le surdosage d'ondansétron. Dans la majorité des cas, les symptômes étaient similaires à ceux déjà signalés chez les patients recevant les doses recommandées (voir rubrique 4.8). Les manifestations qui ont été signalés comprennent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et un épisode vasovagal avec un bloc AV transitoire de second degré.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT d'une manière proportionnelle à la dose. Une surveillance ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique pour l'ondansétron, donc dans tous les cas de surdosage soupçonné, un traitement symptomatique et de soutien devrait être administré de façon appropriée.

L'utilisation d'ipécacuanha pour traiter un surdosage d'ondansétron est déconseillée car il est peu probable que les patients ne répondent en raison de l'action antiémétique du l'ondansétron.

Population pédiatrique

Des cas pédiatriques conformes au syndrome de sérotonine ont été signalés après des surdosages orales involontaires d'ondansétron (dépassement d'une ingestion estimée de 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, antagonistes de la sérotonine (5HT₃)

Code ATC : A04AA01

Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste hautement sélectif de l'antagoniste-récepteur 5HT₃. Son mode d'action précis dans le contrôle des nausées et des vomissements n'est pas connu. Les agents chimiothérapeutiques et la radiothérapie peuvent entraîner la libération de 5HT dans l'intestin grêle par le déclenchement d'un réflexe de vomissement en activant les afférentes vagales via les récepteurs 5HT₃. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe. L'activation des afférentes vagales peut également entraîner une libération de 5HT dans l'area postrema située sur le sol du quatrième ventricule, et cela peut également favoriser les vomissements par un mécanisme central. Ainsi, l'effet de l'ondansétron dans la prise en charge des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie est probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5HT₃ sur les neurones situés dans le système nerveux périphérique et central. Les mécanismes d'action dans les nausées et les vomissements post-opératoires ne sont pas connus, mais il pourrait y avoir des voies communes avec les nausées et les vomissements induits par des agents cytotoxiques.

L'ondansétron ne modifie pas les concentrations plasmatiques de la prolactine.

Effets pharmacodynamiques

Le rôle de l'ondansétron dans les vomissements induits par les opiacés n'est pas encore établi.

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et par traitement actif (moxifloxacine), chez 58 hommes et femmes adultes en bonne santé. Les doses d'ondansétron comprennent 8 mg et 32 mg perfusées par voie intraveineuse pendant 15 minutes. À la dose testée la plus élevée de 32 mg, la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90%) dans l'intervalle QTcF du placebo après la correction de la base de référence était de 19,6 (21,5) msec. À la dose testée la plus faible de 8 mg, la différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90%) dans l'intervalle QTcF du placebo après la correction de la base de référence était de 5,8 (7,8) msec. Dans cette étude, il n'y avait aucune mesure de l'intervalle QTcF supérieure à 480 ms et aucun allongement de l'intervalle QTcF n'était supérieure à 60 msec. Aucun changement significatif n'a été observé dans les intervalles PR ou QRS électrocardiographiques mesurés.

Population pédiatrique :

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

L'efficacité de l'Ondansétron dans le contrôle des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie du cancer a été évaluée dans un essai randomisé à double insu chez 415 patients âgés d'un à 18 ans (S3AB3006). Les jours de chimiothérapie, les patients ont reçu soit de l'ondansétron à raison de 5 mg/m² par voir i.v. + après 8 à 12 heures 4 mg d'ondansétron p.o. ou

de l'ondansétron à raison de 0,45 mg/kg par voie i.v. + après 8 à 12 heures un placebo p.o. Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg de sirop d'ondansétron deux fois par jour pendant 3 jours. Le contrôle complet des vomissements le pire jour de chimiothérapie était de 49 % (5 mg/m² i.v. + ondansétron 4 mg p.o.) et 41% (0,45 mg/kg par voie i.v. + placebo p.o.). Après la chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg de sirop d'ondansétron deux fois par jour pendant 3 jours. Il n'y avait aucune différence dans l'incidence globale ou la nature des effets indésirables entre les deux groupes de traitement.

Un essai randomisé, à double insu et contrôlé sous placebo (S3AB4003), chez 438 patients âgés de 1 à 17 ans a démontré un contrôle complet des vomissements lors du pire jour de chimiothérapie chez :

73% des patients lorsque l'ondansétron a été administré par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m² en même temps que 2 à 4 mg de dexaméthasone par voie orale.

71% des patients lorsque l'ondansétron a été administré sous forme de sirop à une dose de 8 mg + 2 à 4 mg de dexaméthasone par voie orale les jours de chimiothérapie.

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

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 intraveineuses d'ondansétron à raison de 0,15 mg/kg, administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, puis 4 heures et 8 heures après la première dose. Le contrôle complet des vomissements a été obtenu chez 56% des patients.

Une autre étude ouverte, non chirurgicale et à bras unique a examiné l'efficacité d'une dose intraveineuse d'ondansétron à raison de 0,15 mg/kg suivie de deux doses d'ondansétron de 4 mg chez des enfants âgés de < 12 ans et de 8 mg chez des enfants âgés de ≤ 12 ans (nombre total d'enfants n = 28). Le contrôle complet des vomissements a été obtenu chez 42% des patients.

Prévention des nausées et des vomissements post-opératoires

L'efficacité d'une dose unique d'Ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires a été étudiée dans une étude randomisée à double insu et contrôlée par placebo chez 670 enfants âgés de 1 à 24 mois (âge post-conceptuel ≤ 44 semaines, poids ≤ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une chirurgie efficace sous anesthésie générale et avaient un score ASA ≥ III. Une dose unique de 0,1 mg/kg d'ondansétron a été administrée dans les cinq minutes après l'induction de l'anesthésie. La proportion de sujets qui ont subi au moins un épisode émettant pendant la période d'évaluation de 24 heures (IDT) était plus importante chez les patients sous placebo que chez ceux recevant l'ondansétron (28% vs. 11%, p < 0,0001).

Quatre études à double insu et contrôlées par placebo ont été menées chez 1469 patients hommes et femmes (2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit des doses intraveineuses uniques d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques pesant 40 kg ou moins, 4 mg pour les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg ; nombre de patients = 735) soit un placebo (nombre de patients = 734). Le médicament à l'étude a été administré pendant au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron était considérablement 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 – Réponse au traitement sur 24 heures

Étude	Critères	Ondansétron %	Placebo %	Valeur p
S3A380	CR	68	39	≥ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≥ 0,001
S3A381	CR	53	17	≥ 0,001
S3GT11	aucune nausée	64	51	0,004
S3GT11	aucun vomissement	60	47	0,004

CR = aucun épisode émétisant, secours ou retrait

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration par voie orale, l'ondansétron est passivement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal et subit un métabolisme de premier passage. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 30 ng/ml sont atteintes environ 1,5 heures après une dose de 8 mg. Pour les doses de plus de 8 mg, l'augmentation de l'exposition systémique à l'ondansétron avec la dose est plus que proportionnelle ; cela peut refléter une certaine réduction dans le métabolisme de premier passage à des doses orales plus élevées. La biodisponibilité moyenne chez les sujets masculins en bonne santé, après l'administration orale d'un seul comprimé de 8 mg, est d'environ 55 à 60%. La biodisponibilité, après l'administration orale, est légèrement améliorée par la présence de la nourriture mais n'est pas affectée par les antiacides. Les études menées chez des volontaires âgés en bonne santé ont montré des augmentations légères, mais cliniquement insignifiantes, liés à l'âge dans la biodisponibilité orale (65%) et la demi-vie (cinq heures) d'ondansétron.

Une perfusion intraveineuse de 4 mg d'ondansétron administrée pendant 5 minutes entraîne des concentrations plasmatiques maximales d'environ 65 ng/ml. Après l'administration intramusculaire d'ondansétron, des concentrations plasmatiques maximales d'environ 25 ng/ml sont obtenues dans les 10 minutes suivant l'injection.

Distribution

La disposition de l'ondansétron après l'administration orale, intramusculaire (IM) et intraveineuse (IV) est similaire avec une demi-vie terminale d'environ 3 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 140 L. Une exposition systémique équivalente est obtenue après l'administration IM et IV d'ondansétron.

L'Ondansétron n'est pas fortement lié aux protéines (70-76%). L'Ondansétron est éliminé de la circulation systémique principalement par le métabolisme hépatique à travers multiples voies enzymatiques. Moins de 5% de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans les urines. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (le polymorphisme de la débrisoquine) n'a aucun effet sur la pharmacocinétique d'ondansétron. Les propriétés pharmacocinétiques d'ondansétron sont inchangées lors de l'administration de doses répétées.

Populations particulières

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

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n = 19) subissant une opération, la clairance normalisée en fonction du poids était environ 30% plus lente que chez les patients âgés de 5 à 24

mois (n = 22) mais comparable aux patients âgés de 3 à 12 ans. La demi-vie dans la population de patients âgés de 1 à 4 mois a été rapportée d'être de 6,7 heures en moyenne par rapport à 2,9 heures pour les patients âgés de 5 à 24 mois et ceux de 3 à 12 ans. Les différences dans les paramètres pharmacocinétiques de la population de patients âgés de 1 à 4 mois peuvent être expliquées en partie par le pourcentage plus élevé du taux de masse hydrique chez les nouveau-nés et les nourrissons et un volume de distribution plus élevé pour les médicaments solubles dans l'eau comme l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans subissant une opération électorive sous anesthésie générale, les valeurs absolues de la clairance et du volume de distribution d'ondansétron étaient réduites par rapport aux valeurs chez les patients adultes.

Les deux paramètres ont augmenté d'une manière linéaire avec le poids et à l'âge de 12 ans, les valeurs approchaient celles des jeunes adultes. Lorsque les valeurs de la clairance et du volume de distribution ont été normalisées en fonction du poids corporel, les valeurs de ces paramètres étaient similaires entre les différentes tranches d'âge. L'utilisation de posologies basées sur le 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 population a été effectuée sur 428 sujets (patients atteints de cancer, patients chirurgicaux et volontaires en bonne santé) âgés de 1 mois à 44 ans après l'administration intraveineuse d'ondansétron. Selon cette analyse, l'exposition systémique (ASC) d'ondansétron après l'administration orale ou intraveineuse chez des enfants et des 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 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 a eu une réduction supplémentaire dans la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois ou simplement une variabilité inhérente due au faible nombre de sujets étudiés dans ce groupe d'âge. Étant donné que les patients âgés de moins de 6 mois ne recevront qu'une dose unique pour les NVPO, il est peu probable qu'une diminution de la clairance soit cliniquement pertinente.

Personnes âgées

Les études précoces de phase I chez des volontaires âgés en bonne santé ont montré une légère diminution liée à l'âge dans la clairance, et une augmentation de la demi-vie d'ondansétron. Cependant, les grandes variations entre les sujets ont entraîné un superpositionnement considérable dans les paramètres pharmacocinétiques entre les sujets jeunes (< 65 ans) et les sujets âgés (≤ 65 ans) et il n'y avait aucune différence globale en ce qui concerne la sécurité ou l'efficacité observée entre les patients jeunes ou âgés atteints de cancer inscrits dans les essais cliniques NVIC pour soutenir une recommandation posologique différente pour les personnes âgées.

Sur la base des concentrations plasmatiques récentes d'ondansétron et la modélisation exposition-réponse, un effet plus important sur l'intervalle QTcF est prévu chez les patients ≤ 75 ans par rapport aux jeunes adultes. Des informations posologiques spécifiques sont fournis pour les patients âgés de plus de 65 ans et de plus de 75 ans pour l'administration I.V. (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine 15-60 ml/min), la clairance systémique et le volume de distribution sont réduits après l'administration IV

d'ondansétron, ce qui entraîne une augmentation légère, mais cliniquement insignifiante, de la demi-vie d'élimination (5,4 heures). Une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère nécessitant des hémodialyses régulières (étudiés entre les dialyses) a montré que la pharmacocinétique d'ondansétron est essentiellement inchangée après l'administration IV.

Insuffisance hépatique

Après l'administration orale, intraveineuse ou intramusculaire chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la clairance systémique d'ondansétron est considérablement réduite avec des demi-vies d'élimination prolongées (15 à 32 heures) et une biodisponibilité orale approchant 100% en raison du métabolisme pré-systémique réduit. La pharmacocinétique d'ondansétron après son administration sous forme de suppositoire n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Différences entre les sexes

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains sur la base des études pharmacologiques traditionnelles sur la sécurité, des études de toxicité à doses multiples, des études de génotoxicité, des études de cancérogénicité potentielle et des études de toxicité pour la reproduction et le développement.

L'ondansétron et ses métabolites s'accumulent dans le lait des rats. Le rapport lait / plasma était de 5,2 / 1.

Une étude sur des canaux ioniques cardiaques humains clonés a montré que l'ondansétron a le potentiel d'affecter la repolarisation cardiaque par le blocage des canaux potassiques HERG. La pertinence clinique de cette constatation n'est pas certaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté

Citrate de sodium

Chlorure de sodium

Eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Ondansétron pour Injection ne doit pas être administré dans la même seringue ou perfusion qu'un autre médicament.

6.3 Durée de vie

24 mois (non ouvert).

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C.

Garder l'ampoule dans le carton extérieur.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoules en verre ambré de type I USP d'une capacité de 2 ml. Chaque emballage contient une, cinq ou dix ampoules.

Ampoules en verre ambré de type I USP d'une capacité de 4 ml. Chaque emballage contient une, cinq ou dix ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour un usage unique. Jeter toute produit inutilisé immédiatement après l'utilisation.

Ondansétron pour Injection ne doit pas être passé à l'autoclave.

Compatibilité avec d'autres médicaments : L'ondansétron peut être administré par perfusion intraveineuse à un débit de 1 mg/heure, p.ex. à partir d'une poche de perfusion ou d'une pompe seringue. Les médicaments suivants peuvent être administrés à travers le site Y de l'ensemble d'administration d'ondansétron pour des concentrations d'ondansétron de 16 à 160 microgrammes/ml (p.ex. 8 mg/500 ml et 8 mg/50 ml respectivement) :

Cisplatine : Concentrations allant jusqu'à 0,48 mg/ml (p.ex. 240 mg dans 500 ml) administrées sur une période d'une à huit heures.

5-Fluorouracil : Concentrations jusqu'à 0,8 mg/ml (p.ex. 2,4 g dans 3 litres ou 400 mg dans 500 ml) administrées à un débit d'au moins 20 ml par heure (500 ml par 24 heures). Des concentrations plus élevées de 5-fluorouracile peuvent provoquer des précipitations d'ondansétron. La perfusion de 5-fluorouracile peut contenir jusqu'à 0,045% p/v de chlorure de magnésium en plus d'autres excipients dont la compatibilité a été démontrée.

Carboplatine : Concentrations comprises entre 0,18 mg/ml et 9,9 mg/ml (p.ex. 90 mg dans 500 ml à 990 mg dans 100 ml), administrées sur une période de dix minutes à une heure.

Étoposide : Concentrations comprises entre 0,14 mg/ml et 0,25 mg/ml (p.ex. 72 mg dans 500 ml à 250 mg dans 1 litre), administrées sur une période de trente minutes à une heure.

Ceftazidime : Doses comprises entre 250 mg et 2000 mg, reconstituées avec de l'Eau pour Injection BP, selon les recommandations du fabricant (p.ex. 2,5 ml pour 250 mg et 10 ml pour 2 g de ceftazidime) et administrées sous forme de bolus intraveineux sur une période d'environ cinq minutes.

Cyclophosphamide : Doses comprises entre 100 mg et 1 g, reconstituées avec de l'Eau pour Injection BP, 5 ml par 100 mg de cyclophosphamide, selon les recommandations du fabricant et administrées sous forme de bolus intraveineux sur une période d'environ cinq

minutes.

Doxorubicine : Doses comprises entre 10 et 100 mg, reconstituées avec de l'Eau pour Injection BP, 5 ml par 10 mg de doxorubicine, selon les recommandations du fabricant et administrées sous forme de bolus intraveineux sur une période d'environ cinq minutes.

Dexaméthasone : Le phosphate sodique de dexaméthasone à raison de 20 mg peut être administré sous forme d'injection intraveineuse lente pendant deux à cinq minutes via le site Y d'un ensemble de perfusion délivrant 8 ou 32 mg d'ondansétron dilués dans 50 à 100 ml de liquide de perfusion compatible sur une période d'environ 15 minutes. Il a été démontré que la compatibilité entre le phosphate sodique de dexaméthasone et l'ondansétron soutenait l'administration de ces médicaments par le même ensemble d'administration, entraînant des concentrations de 32 microgrammes à 2,5 mg/ml pour le phosphate sodique de dexaméthasone et de 8 microgrammes à 1 mg/ml pour l'ondansétron.

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

Cadila Pharmaceuticals Limited

1389, Dholka – 382 225,

District: Ahmedabad

Gujarat State, Inde.

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

Nouveau enregistrement

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

Nouveau enregistrement

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Fév. 2021

11. PRIX GROSSISTE HORS TAXE (PGHT)

5 EURO

12. LISTE I / LISTE II

LISTE I - UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE

LIST I - PRESCRIPTION ONLY MEDICINE