

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du produit médicamenteux

Setrovit Rapid (Comprimés d'Ondansétron à Dissolution Orale USP 4 mg)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé à dissolution orale contient :

Ondansétron USP 4 mg

3. Forme pharmaceutique

Comprimé lyophilisé, blanc à blanc cassé, rond, planoconvexe.

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

- Prophylaxie des nausées et des vomissements aigus induits par une chimiothérapie modérément émétisante.
- Prophylaxie et traitement des nausées et des vomissements retardés induits par une chimiothérapie modérément à hautement émétisante.
- Prophylaxie et traitement des nausées et des vomissements aigus et retardés induits par une radiothérapie hautement émétisante.
- Prophylaxie et traitement des nausées et des vomissements post-opératoires (NVPO).

Population pédiatrique

- Prise en charge des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants âgés ≥ 6 mois.
- Prophylaxie et traitement des nausées et des vomissements post-opératoires (NVPO) chez les enfants âgés ≥ 4 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Setrovit Rapid est uniquement indiqué pour une utilisation par voie orale. Se référer au RCP pertinent pour les autres formes posologiques de l'ondansétron.

Setrovit Rapid peut être recommandé chez les patients présentant un risque accru d'aspiration. Il peut être utile pour les patients qui ont des difficultés à avaler, p.ex., les enfants ou les personnes âgées.

Mode d'administration :

NE PAS essayer de faire passer Setrovit Rapid à travers l'opercule en papier d'aluminium.

TIRER sur l'opercule en papier d'aluminium d'un blister et retirer délicatement le Setrovit Rapid.

La bouche du patient doit être vide et ses doigts secs avant de placer un comprimé orodispersible de Setrovit Rapid sur sa langue.

Placer le Setrovit Rapid sur le dessus de la langue, où il se désintégrera en quelques secondes, puis avaler.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE ET LA RADIOTHÉRAPIE (NVIC et NVIR) :

Adultes :

Le potentiel émétisant du traitement contre le cancer varie en fonction des doses et des combinaisons de schémas utilisées pour la chimiothérapie et la radiothérapie. Le choix du schéma posologique devrait être déterminé en fonction de la gravité de la stimulation émétisante.

Chimiothérapie émétisante et radiothérapie :

La dose orale recommandée est de 8 mg, prise 1 à 2 heures avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, suivie de 8 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant un maximum de 5 jours.

Chimiothérapie hautement émétisante :

Pour les patients recevant une Chimiothérapie hautement émétisante, une dose orale unique allant jusqu'à 24 mg d'ondansétron avec 12 mg de phosphate sodique de dexaméthasone par voie orale, 1 à 2 heures avant la chimiothérapie, peut être utilisée. Après les 24 premières heures, le traitement oral par ondansétron doit être poursuivi pendant une durée maximale de 5 jours et le traitement rectal jusqu'à 3 jours, après un cours de traitement.

La dose orale recommandée est de 8 mg à prendre deux fois par jour.

Population pédiatrique

NVIC chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans) : -

La dose pour les NVIC peut être calculée en fonction de la surface corporelle (SC) ou du poids.

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 (rubriques 4.4 et 5.1).

Il n'existe aucune donnée provenant des essais cliniques contrôlés sur l'utilisation d'ondansétron 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 les nausées et les vomissements induits par la radiothérapie chez les enfants.

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 (voir rubrique 6.6 Instructions concernant l'utilisation et la manipulation) et perfusé pendant au moins 15 minutes.

Posologie par Surface Corporelle (SC)

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une seule dose IV de 5 mg/m². La dose IV 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 (Tableau 1). La dose totale sur 24 heures (administrée en doses divisées) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32mg.

Tableau 1. Posologie établie en fonction de la SC pour les NVIC (âgés de 6 mois à 17 ans)

SC	Jour 1 ^(a,b)	Jours 2 à 6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² IV. plus 2 mg de sirop après 12 h	2 mg de sirop toutes les 12 h
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² IV plus 4 mg de sirop ou comprimé après 12 h	4 mg de sirop ou comprimé toutes les 12 h

a La dose intraveineuse ne doit pas dépasser 8 mg.

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

Posologie selon le 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 (rubriques 4.4 et 5.1).

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une seule dose IV de 0,15 mg/kg. La dose IV unique ne doit pas dépasser 8 mg.

Le Jour 1, deux doses IV supplémentaires peuvent être administrées à des intervalles de 4 heures. L'administration orale peut commencer douze heures plus tard et peut être poursuivie pendant jusqu'à 5 jours (Tableau 2). La dose totale sur 24 heures (administrée en doses divisées) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32mg.

Tableau 2 : Posologie établie en fonction du poids pour les NVIC (âgés 6 mois à 17 ans)

Poids corporel	Jour 1 ^(a,b)	Jours 2 à 6 ^(b)
≤ 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg par voie IV toutes les 4 h	2 mg de sirop toutes les 12 h
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg par voie IV toutes les 4 h	4 mg de sirop ou comprimé toutes les 12 h

a La dose intraveineuse ne doit pas dépasser 8 mg.

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

NVIC et NVIR chez les personnes âgées : -

L'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans et aucune modification de la dose orale ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire.

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS POST-OPÉRATOIRES :

NVPO chez les adultes : -

Pour la prévention des nausées et des vomissements post-opératoires, la dose orale recommandée est de 16 mg administrée une heure avant l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires établies, il est recommandé d'administrer l'ondansétron par injection.

Population pédiatrique

NVPO chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) : -

Aucune étude n'a été effectuée sur l'utilisation de l'ondansétron administré par voie orale dans la prévention ou le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires ; une injection IV lente (pas moins de 30 secondes) est recommandée pour cela.

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ondansétron dans le traitement des nausées et 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 nausées et des vomissements post-opératoires chez les personnes âgées, cependant l'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans qui reçoivent une chimiothérapie.

PATIENTS PRÉSENTANT UNE INSUFFISANCE RÉNALE / HÉPATIQUE :

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, que ce soit par voie IV ou orale.

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.

4.3 Contre-indications

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

Une hypersensibilité à l'un des composants de la préparation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées 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 Propriétés pharmacodynamiques). De plus, des cas de Torsade de Pointes ont été rapportés après la commercialisation chez des patients utilisant 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, des troubles de la conduction et chez les patients prenant des agents antiarythmiques ou des bêta-bloquants ou d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques.

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

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 moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par ampoule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « exempt de sodium ». Cependant, si une solution de sel ordinaire (solution de chlorure de sodium à 0,9% p/v) est utilisée pour diluer l'ondansétron avant son administration, la dose de sodium reçue sera alors plus élevée.

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents chimiothérapeutiques hépatotoxiques devraient être étroitement surveillés pour l'apparition d'une insuffisance hépatique.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie : -

Lors du calcul de la dose sur la 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 (rubrique 5.1).

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

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 témazépam, du furosémide, de l'alfentanil, du tramadol, de la morphine, de la lidocaïne, du thiopental et du propofol.

L'Ondansétron est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques du cytochrome P450 : 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.

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

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 antiarythmiques (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. ISRS et IRNS)

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).

Apomorphine

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

Phénytoïne, Carbamazépine et Rifampicine

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.

Tramadol

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent envisager d'utiliser 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 10 000 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 sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

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 suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

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 rapportées après la commercialisation.

Les fréquences suivantes sont estimées aux doses recommandées normales d'ondansétron selon l'indication et la formulation. Les profils d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents étaient comparables à ceux observés chez les adultes.

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 réactions extrapyramidales (telles que crise oculogyre, réactions dystoniques, et dyskinésie)¹

Rare : Étourdissement, principalement pendant l'administration IV rapide.

Troubles oculaires

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

Très rare : Cécité transitoire, principalement pendant l'administration intraveineuse².

Troubles cardiaques

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

Rare : Allongement du QTc (y compris Torsades de Pointes)

Fréquence indéterminée : Ischémie myocardique (voir rubrique 4.4)

Troubles vasculaires

Fréquent : Sensation de chaleur ou bouffées vasomotrices.

Peu fréquent : Hypotension.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquent : Hoquet.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : Constipation.

Sensation de brûlure locale après l'insertion des suppositoires.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentations asymptomatiques dans les tests de la fonction hépatique³.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare : Éruption cutanée toxique, y compris nécrolyse épidermique toxique.

Troubles généraux et conditions au site d'administration

Fréquent : Réactions locales au site d'injection IV.

¹Observé sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes.

²La majorité des cas de cécité rapportés ont été résolues en 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, dont le cisplatine.

Certains cas de cécité transitoire ont été rapportés comme étant d'origine corticale.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable éventuel qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également signaler les effets indésirables en visitant le site www.strides.com/contact_DS.aspx ou en nous envoyant un courriel à drugsafety@strides.com.

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 rapportés chez les patients recevant les doses recommandées (voir rubrique 4.8 *Effets indésirables*). Les manifestations qui ont été rapportées 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.

Population pédiatrique

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

Traitement

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

La prise en charge supplémentaire doit être effectuée selon les indications cliniques ou recommandées par le centre antipoison national, si disponible.

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 de l'ondansétron.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et anti-nauséux

Code ATC : A04A A01

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 vagues via les récepteurs 5HT₃. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe.

L'activation des afférentes vagues 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 via 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.

Allongement du QT

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 comprenaient 8 mg et 32 mg perfusés par voie intraveineuse pendant 15 minutes. À la dose testée la plus élevée de 32 mg, la

différence maximale moyenne (limite supérieure de l'IC à 90%) dans l'intervalle QTcF par rapport au placebo après la correction de la valeur de départ 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 par rapport au placebo après la correction de la valeur 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 vomissements et des nausées induits par la chimiothérapie contre le cancer a été évaluée dans un essai randomisé à double insu chez 415 patients âgés d'un à 18 ans (S3AB3006). Aux jours de chimiothérapie, les patients ont reçu soit 5 mg/m² d'ondansétron par voie IV + 4 mg d'ondansétron par voie orale après 8 à 12 heures ou 0,45 mg/kg d'ondansétron par voie IV + placebo par voie orale après 8 à 12 heures. 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 lors du pire jour de chimiothérapie était de 49% (5 mg/m² par voie IV + 4 mg d'ondansétron par voie orale) et de 41% (0,45 mg/kg par voie IV + placebo par voie orale). 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 par placebo (S3AB4003), chez 438 patients âgés d'un 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 IV 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 aux 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 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 de 0,15 mg/kg d'ondansétron IV, administrées 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, puis à 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 comparative et à bras unique (S3A239) a examiné l'efficacité d'une dose IV d'ondansétron à raison de 0,15 mg/kg suivie de deux doses orales 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.

Nausées et 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 électorale sous anesthésie générale et avaient un score ASA \leq 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 émétisant 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 nausées et vomissements post-opératoires chez les patients pédiatriques - réponse au traitement sur 24 heures

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

CR = aucun épisode émétisant, secours ou retrait

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 1,5 heure après l'administration. 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 d'un seul comprimé de 8 mg, est d'environ 55 à 60%.

La biodisponibilité est légèrement améliorée par la présence de la nourriture mais n'est pas affectée par les antiacides. La disposition d'ondansétron après l'administration orale, intramusculaire et intraveineuse est similaire avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 140 L. L'ondansétron n'est pas fortement lié aux protéines (70 à 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 l'urine. 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. 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 (5 h) d'Ondansétron.

Des différences entre les sexes ont été démontrées lors de 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).

Population pédiatrique

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. Il a été rapporté que la demi-vie dans la population de patients âgés de 1 à 4 mois était 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 électorale sous anesthésie générale, les valeurs absolues de la clairance et du volume de distribution d'ondansétron étaient réduites par rapport aux valeurs des 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 populations de 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 IV d'ondansétron. Sur la base de cette analyse, l'exposition systémique (ASC) à l'ondansétron après son 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 de distribution était lié à l'âge et était plus faible chez les adultes que chez les nourrissons et les enfants. La clairance était liée au poids mais pas à l'âge, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure s'il y a eu une réduction supplémentaire dans la clairance liée à l'âge chez les nourrissons âgés 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 nausées et les vomissements post-opératoires, 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 de la clairance liée à l'âge, 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 (\geq 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 sur les 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 \geq 75 ans par rapport aux jeunes adultes.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 15-60ml/min), la clairance systémique et le volume de distribution sont réduits, ce qui entraîne une augmentation légère, mais cliniquement insignifiante, de la demi-vie d'élimination (5,4 h). 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.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave, la clairance systémique d'ondansétron est considérablement réduite avec des demi-vies d'élimination prolongées (15 à 32 h) et une biodisponibilité orale approchant 100% en raison du métabolisme pré-systémique réduit.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains sur la base des études traditionnelles de la toxicité des doses répétées, de génotoxicité et de potentiel cancérogène.

Études de toxicologie sur la reproduction

Les études toxicologiques sur la reproduction chez des rats et des lapins n'ont pas mis en évidence d'effet nocif sur le fœtus lorsque l'ondansétron a été administré pendant l'organogenèse à des doses approximativement 6 fois et 24 fois supérieures à la dose orale maximale recommandée chez les humains de 24 mg/jour, en fonction de la surface corporelle.

Les études de toxicologie de la reproduction chez des rats et des lapins n'ont révélé aucune indication d'un effet nocif sur le fœtus lorsque l'ondansétron a été administré pendant l'organogenèse à des doses approximativement 6 fois et 24 fois, respectivement, la dose orale maximale recommandée chez les humains de 24 mg/jour, en fonction de la surface corporelle.

Dans les études sur le développement embryo-fœtal chez des rats et des lapins, les animaux gravides ont reçu des doses orales d'ondansétron allant jusqu'à 15 mg/kg/jour et 30 mg/kg/jour, respectivement, pendant la période d'organogenèse. À l'exception d'une légère diminution de la prise de poids de la mère chez les lapines, il n'y a eu aucun effet significatif de l'ondansétron sur les femelles gravides ou le développement de la progéniture. Aux doses de 15 mg/kg/jour chez les rats et de 30 mg/kg/jour chez les lapins, la dose maternelle était environ 6 et 24 fois la dose orale maximale recommandée chez les humains de 24 mg/jour, respectivement, en fonction de la surface corporelle.

Dans une étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal, des rates gravides ont reçu des doses orales d'ondansétron allant jusqu'à 15 mg/kg/jour du jour de gestation 17 au jour de portée 21. À l'exception d'une légère réduction du gain de poids corporel de la mère, il n'y a eu aucun effet sur les rates gravides et sur le développement prénatal et postnatal de leur progéniture, y compris la performance reproductive de la génération F1 accouplée. À une dose de 15 mg/kg/jour chez les rats, la dose maternelle était approximativement 6 fois supérieure à la dose orale maximale recommandée chez les humains de 24 mg/jour en fonction de la surface corporelle.

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 à des concentrations cliniquement pertinentes. Un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant a été observé dans une étude approfondie sur l'intervalle QT chez des volontaires humains.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Pullulan (E 1204)

Mannitol (Pearlitol 25c) (E 421)

Aspartame (E 951)

Polysorbate 80 (Kolliphor Ps 80) (E 433)

Saveur de fraise 052311 AP0551

Excipients à effet notoire : Aspartame (E 951) et Mannitol (E421)

Pour plus de renseignements, se référer à la notice de renseignements destinés aux patients.

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température inférieure à 30°C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé lyophilisé, blanc à blanc cassé, rond, planoconvexe.

Configuration d'emballage : 1 x 10

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament inutilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Nom du fabricant :

Tenshi Kaizen B.V.

Kings fordweg 151, 1043

Amsterdam Pays-Bas.

8. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

STRIDES PHARMA SCIENCE LIMITED

Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore

560076. Inde

9. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

10. Date de première autorisation / de renouvellement de l'autorisation

11. Date de révision du texte