

# ANNEXE I

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

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

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

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

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale

##### Adultes

La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée, soit en I.V. lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimé, lyophilisat ou sirop, 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie.

Dans certaines circonstances (utilisation de drogues cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...), une association à une corticothérapie et/ou une dose plus élevée d'ondansétron pourront être utilisées d'emblée. Les différents schémas d'administration d'ondansétron peuvent être les suivants :

- 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) avant le début du traitement cytotoxique, suivis d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures ou suivis de 2 injections de 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) à 4 heures d'intervalle.
- ou jusqu'à 16 mg diluée dans 50 à 100 ml de solution saline ou toute autre solution compatible et administrée en perfusion (d'au moins 15 minutes) avant le début du traitement cytotoxique. Cette dose peut être suivie par 2 injections supplémentaires de 8 mg en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) à 4 heures d'intervalle.

Une dose unique supérieure à 16 mg par voie IV ne doit pas être administrée en raison d'une augmentation dose-dépendante du risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est de 8 mg administrée toutes les 12 heures par voie orale sur une durée moyenne de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours. Dans certaines circonstances (cf. supra), une association à une corticothérapie *per os* pourra être prescrite.

## **Population pédiatrique**

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

### **Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques chez les enfants à partir de 6 mois et les adolescents**

La dose pour les nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques peut être calculée à partir de la surface corporelle (Body Surface Area BSA) ou le poids – cf ci-après.

La dose journalière calculée à partir du poids est supérieure à celle calculée à partir de la surface corporelle (voir rubriques 4.4. et 5.1.).

Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de ONDANSETRON TEVA dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou prolongés induits par les traitements cytotoxiques. Il n'y a pas de données issues d'essais cliniques contrôlés sur l'utilisation de ONDANSETRON TEVA pour les nausées et vomissements induits par la radiothérapie chez l'enfant.

#### **Dose calculée à partir de la surface corporelle :**

ONDANSETRON TEVA doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m<sup>2</sup>. La dose intraveineuse **unique** ne doit pas excéder 8 mg.

Un relais par la forme orale peut débuter douze heures plus tard et pourra être poursuivi pendant 5 jours (Tableau 1).

La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs prises) ne doit pas excéder la dose adulte de 32 mg.

**Tableau 1** : Dose calculée à partir de la surface corporelle pour les chimiothérapies – Enfants âgés de plus de 6 mois et adolescents

Surface Corporelle	Jour 1 <sup>(a,b)</sup>	Jours 2-6 <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV 2 mg forme orale après 12 h	2 mg forme orale toutes les 12 h
> 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV 4 mg forme orale après 12 h	4 mg forme orale toutes les 12 h

a La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.

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

#### **Dose calculée à partir du poids :**

La dose journalière calculée à partir du poids est supérieure à celle calculée à partir de la surface corporelle (voir rubriques 4.4. et 5.1.).

ONDANSETRON TEVA doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg. La dose intraveineuse unique ne doit pas excéder 8 mg.

Deux doses intraveineuses supplémentaires pourront ensuite être administrées à intervalles de 4 heures.

Un relais par la forme orale peut débuter douze heures plus tard et pourra être poursuivi jusqu'à 5 jours (Tableau 2).

La dose totale sur 24 heures (répartie en plusieurs prises) ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

**Tableau 2** : Dose calculée à partir du poids pour les chimiothérapies – Enfants âgés de plus de 6 mois et adolescents

Poids	Jour 1 <sup>(a,b)</sup>	Jours 2-6 <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg toutes les 4 h	2 mg forme orale toutes les 12 h
> 10 kg	Jusqu'à 3 doses de 0,15 mg/kg toutes les 4 h	4 mg forme orale toutes les 12 h

a La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.

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

### **Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants à partir de 1 mois et les adolescents**

Aucune étude n'a été conduite sur l'administration des formes orales de ONDANSETRON TEVA dans la prévention ou le traitement des nausées et vomissements post-opératoires : une injection intraveineuse lente (pendant au moins 30 secondes) est recommandée.

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de ONDANSETRON TEVA dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants de moins de 2 ans.

### **Patients âgés**

Chez les patients âgés de 65 ans à 74 ans, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte. Toutes les injections intraveineuses doivent être diluées dans 50 à 100 ml de solution saline ou toute autre solution compatible et administrées en perfusion d'au moins 15 minutes.

Chez les patients de 75 ans et plus, la dose intraveineuse initiale de ONDANSETRON TEVA ne doit pas dépasser 8 mg. Toutes les injections intraveineuses doivent être diluées dans 50 à 100 ml de solution saline ou toute autre solution compatible et administrées en perfusion d'au moins 15 minutes. Dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie, la dose initiale de 8 mg peut être suivie par deux autres injections intraveineuses de 8 mg en perfusion d'au moins 15 minutes administrées à au moins 4 heures d'intervalle (voir rubrique 5.2).

### **Insuffisants hépatiques**

Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg par voie IV ou par voie orale chez ces patients.

### **Patients métaboliseurs lents**

Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome P<sub>450</sub> n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.

## **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients du comprimé.

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

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### **Mises en garde spéciales**

Un bilan cardiovasculaire doit être effectué en cas de survenue de douleurs thoraciques et de syncope, ou de troubles du rythme cardiaque.

Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

Les événements respiratoires, pouvant constituer des signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité, doivent être traités de façon symptomatique et les cliniciens doivent y porter une attention particulière.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir rubrique 5.1). De plus, des cas de Torsade de Pointes ont été rapportés après commercialisation chez des patients traités par ondansétron. L'utilisation de l'ondansétron n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients susceptibles de développer ou ayant un allongement de l'intervalle QTc, y compris les patients présentant des anomalies électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des bradyarythmies ou les patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques.

L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'ondansétron.

Des cas de syndrome sérotoninergique (avec troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés après commercialisation suite à l'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments sérotoninergiques (y compris les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)). Si l'utilisation d'ondansétron avec des médicaments sérotoninergiques est cliniquement justifiée, une surveillance appropriée du patient est recommandée.

Chez des patients subissant une chirurgie adénoïdienne, la prévention des nausées et des vomissements par administration d'ondansétron peut masquer un saignement occulte. Pour cette raison, ces patients doivent être surveillés attentivement après l'administration d'ondansétron.

### **Population pédiatrique :**

Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents de chimiothérapie hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés par rapport au risque d'anomalie fonctionnelle hépatique.

### ***Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques***

En calculant la dose en mg/kg et lors de l'administration de 3 doses à intervalles de 4 heures, la dose totale journalière sera plus élevée que lors de l'administration d'une dose de 5 mg/m<sup>2</sup> suivie d'une dose orale. L'efficacité comparative de ces deux schémas thérapeutiques n'a pas été étudiée dans les essais cliniques. Une comparaison inter-essais indique une efficacité similaire pour les deux options (voir rubrique 5.1).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### **Précautions d'emploi**

En cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, les paramètres pharmacocinétiques de l'ondansétron sont significativement modifiés : réduction de la clairance plasmatique totale, augmentation de la demi-vie plasmatique (voir rubrique 4.2).

L'ondansétron pouvant favoriser un syndrome occlusif, il convient de surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (voir rubrique 4.8).

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'ondansétron doit être utilisé avec prudence en cas d'administration concomitante avec les médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT et/ou des anomalies électrolytiques (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de l'ondansétron avec les médicaments prolongeant l'intervalle QT peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT. L'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments cardiotoxiques (par exemple les anthracyclines comme la doxorubicine, la daunorubicine ou le trastuzumab), les antibiotiques (comme l'érythromycine ou le kétoconazole), les antiarythmiques (tel que l'amiodarone) et les bêta-bloquants (tels que l'aténolol ou le timolol) peuvent augmenter le risque d'arythmie (Voir rubrique 4.4).

Des cas de syndrome sérotoninergique (incluant troubles de la conscience, dysautonomie et troubles neuromusculaires) ont été rapportés après commercialisation à la suite de l'utilisation concomitante d'ondansétron et de médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et IRSNa) (Voir rubrique 4.4).

### **+ Tramadol**

Des données issues de petites études indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique du tramadol.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

Non modifié

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

Selon les résultats des tests psychomoteurs, l'ondansétron n'altère pas la performance et n'entraîne pas de sédation et aucun effet n'est attendu compte-tenu de la pharmacologie de l'ondansétron. Toutefois, l'attention doit être attirée sur le fait que certains effets indésirables sont susceptibles d'altérer la capacité de conduite.

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Les événements très fréquents, fréquents et peu fréquents ont généralement été déterminés à partir des données des études cliniques. L'incidence correspondante dans le bras placebo a été prise en compte. Les événements rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des données spontanées post-commercialisation.

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron.

### **Affections du système immunitaire**

Des cas de réactions allergiques immédiates, quelquefois sévères incluant des réactions anaphylactiques, ont été signalés.

### **Affections du système nerveux**

Très fréquent : Céphalées.

Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observées sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes).

Des cas de vertiges au cours des injections IV rapides ont été signalés.

### **Affections oculaires**

Des cas de troubles visuels transitoires (par exemple vision trouble) principalement au cours des injections IV ont été signalés.

Cécité transitoire principalement lors de l'administration d'ondansétron par voie injectable. La majorité des cas de cécité qui ont été signalés se sont résolus dans les 20 minutes. La plupart des patients avaient reçu une chimiothérapie comprenant du cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

### **Affections cardiaques**

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

Rare : allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes)

### **Affections vasculaires**

Fréquent : Bouffées de chaleur ou flush.

Des cas d'hypotension ont été signalés.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Des cas de hoquets ont été signalés.

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent : Constipation, pouvant, dans de rares cas, se compliquer d'iléus ou d'occlusion intestinale, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque associés : ralentisseurs du transit, antécédents de chirurgie digestive.

Des cas de sensation de brûlure ano-rectale après administration de suppositoires ont été signalés.

### **Affections hépatobiliaires**

Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques. Ces événements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent : Réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur).

Rare : Veinites.

### **Population pédiatrique**

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

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## 4.9. Surdosage

### Signes et symptômes

Peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles. Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans la rubrique 4.8. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et un épisode vaso-vagal avec un bloc auriculo-ventriculaire transitoire du second degré.

L'ondansétron prolonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante. Un contrôle de l'ECG est recommandé en cas de surdosage.

### Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapie symptomatique appropriée sera instaurée.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE**

**Code ATC : A 04AA01**

**(A : appareil digestif et métabolisme)**

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> à la sérotonine, impliquée dans les phénomènes de réflexe émétique.

L'administration d'ondansétron ne modifie pas les taux sériques de prolactine.

### Etudes cliniques

Allongement de l'intervalle QT

Une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée versus contrôle positif (moxifloxacine) et versus placebo, a évalué l'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc chez 58 adultes sains, de sexe féminin et masculin. Des doses d'ondansétron de 8 mg et 32 mg, administrées par voie intraveineuse sur 15 minutes ont été utilisées. A la plus forte dose testée de 32 mg, la différence moyenne maximale du QTcF [limite supérieure de l'IC à 90 %] observée par rapport au placebo était de 19,6 [21,5] msec après ajustement par rapport aux valeurs initiales. A la plus faible dose testée de 8 mg, la différence moyenne maximale du QTcF [limite supérieure de l'IC à 90 %] observée par rapport au placebo était de 5,8 [7,8] msec après ajustement par rapport aux valeurs initiales. Dans cette étude, aucune mesure de QTcF supérieure à 480 msec, ni d'allongement de l'intervalle QTcF supérieur à 60 msec n'ont été observés. Les mesures électrocardiographiques des intervalles PR ou QRS n'ont pas été modifiées de manière significative au cours de l'étude.

### Population pédiatrique

#### **Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques**

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des épisodes émétiques et des nausées induits par une chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée dans un essai randomisé en double-aveugle chez 415 patients âgés de 1 à 18 ans (S3AB3006).

Les jours de chimiothérapie, les patients recevaient soit 5 mg/m<sup>2</sup> d'ondansétron intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral après 8-12 h ou 0,45 mg/kg d'ondansétron intraveineux + placebo oral après 8-12 h.

Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 3 jours. Le taux de contrôle complet des épisodes émétiques était au minimum de 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral) et 41 % (0,45 mg/kg intraveineux + placebo oral).

Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 3 jours.

Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

Un essai randomisé en double-aveugle avec contrôle placebo (S3AB4003) chez 438 patients âgés de 1 à 17 ans a démontré un contrôle complet des épisodes émétiques chez :

- 73 % des patients lorsque l'ondansétron était administré par voie intraveineuse à une dose de 5 mg/m<sup>2</sup> associé à 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale
- 71 % des patients lorsque l'ondansétron était administré en sirop à une dose de 8 mg + 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale les jours de chimiothérapie.

Après chimiothérapie, les deux groupes ont reçu 4 mg d'ondansétron sirop deux fois par jour pendant 2 jours.

Aucune différence dans l'incidence globale ou dans la nature des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes de traitement.

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

Une autre étude en ouvert, non-comparative, à un seul bras (S3A239) a étudié l'efficacité d'une dose d'ondansétron par voie IV de 0,15 mg/kg suivie de deux doses d'ondansétron par voie orale de 4 mg chez des enfants âgés de moins de 12 ans et 8 mg chez les enfants âgés de plus de 12 ans (nombre total des enfants inclus n = 28). Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 42 % des patients.

### Nausées et vomissements post-opératoires

L'efficacité de l'ondansétron pris en dose unique dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires a été évaluée dans un essai randomisé en double-aveugle versus placebo chez 670 patients âgés de 1 à 24 mois (âge après conception ≥ 44 semaines, poids ≥ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale et avaient un statut ASA ≤ III. Une dose unique d'ondansétron de 0,1 mg/kg a été administrée dans les cinq minutes suivant l'induction de l'anesthésie. La proportion de sujets ayant eu au moins un épisode émétique pendant les 24 heures d'évaluation (ITT) était supérieure pour les patients ayant reçu le placebo que pour ceux ayant reçu de l'ondansétron (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Quatre études menées en double-aveugle versus placebo ont été effectuées chez 1469 patients masculins et féminins (âgés de 2 à 12 ans) subissant une anesthésie générale. Les patients ont été randomisés afin de recevoir une dose IV unique d'ondansétron (0,1 mg/kg pour les patients pédiatriques pesant 40 kg ou moins, 4 mg pour les patients pédiatriques pesant plus de 40 kg ; nombre de patients = 735) ou le placebo (nombre de patients = 734). Le traitement à l'étude a été administré sur une durée d'au moins 30 secondes, immédiatement avant ou après l'induction de l'anesthésie. L'ondansétron a été significativement plus efficace que le placebo dans la prévention des nausées et vomissements. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3** : Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez des patients pédiatriques – Réponse au traitement sur 24 heures

Etude	Critère d'évaluation	Ondansétron %	Placebo %	Valeur p
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Pas de nausées	64	51	0,004
S3GT11	Pas de vomissements	60	47	0,004

CR = pas d'épisodes émétiques, de traitement de secours ou sortie d'étude

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, l'absorption d'ondansétron est rapide : des concentrations plasmatiques maximales voisines de 30 ng/ml sont atteintes 1,5 heures environ après une dose de 8 mg.

La biodisponibilité absolue est approximativement de 60 %. La biodisponibilité moyenne chez les sujets masculins sains après administration d'un comprimé unique de 8 mg est approximativement de 55 à 60 %.

La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 3 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 140 l. La liaison aux protéines plasmatiques est de 70 à 76 %. L'ondansétron est métabolisé

principalement par voie hépatique. Moins de 5 % de la dose résorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique demeure inchangée en cas d'administration réitérée.

La demi-vie d'élimination peut être prolongée jusqu'à 5 heures chez le sujet âgé.

## **Populations particulières de patients**

### **Sexe**

Des différences liées au sexe ont été montrées dans le devenir de l'ondansétron ; les sujets féminins ont une vitesse et intensité d'absorption accrues après administration d'une dose orale ainsi qu'une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (ajusté selon le poids).

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

Chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 4 mois (n=19) ayant subi une chirurgie, la clairance normalisée par le poids était d'environ 30% plus lente que chez les patients âgés de 5 à 24 mois (n=22) mais comparable à celle des patients âgés de 3 à 12 ans.

La demi-vie dans la population pédiatrique âgée de 1 à 4 mois était en moyenne de 6,7 heures et de 2,9 heures chez les patients âgés de 5 à 24 mois et de 3 à 12 ans. Les différences des paramètres pharmacocinétiques dans la population de patients âgés de 1 à 4 mois peuvent être expliquées en partie par le pourcentage supérieur d'eau corporelle totale chez les nouveaux-nés et les nourrissons et un volume de distribution plus élevé pour les principes actifs hydrosolubles tels que l'ondansétron.

Chez les patients pédiatriques âgés de 3 à 12 ans ayant subi une chirurgie programmée avec anesthésie générale, les valeurs absolues pour la clairance et le volume de distribution de l'ondansétron étaient réduits en comparaison des valeurs des patients adultes. Ces deux paramètres augmentaient de manière linéaire avec le poids et à partir de l'âge de 12 ans, les valeurs approchaient celles des jeunes adultes. Lorsque la clairance et le volume de distribution étaient normalisés par le poids corporel, les valeurs de ces paramètres étaient similaires entre les différents groupes d'âge. L'utilisation de doses en fonction du poids permet de compenser les modifications liées à l'âge et est efficace pour la normalisation de l'imprégnation systémique chez les patients pédiatriques.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur 428 patients (patients souffrant de cancer, patients ayant subi une chirurgie et volontaires sains) âgés de 1 mois à 44 ans après administration intraveineuse d'ondansétron. En se basant sur cette analyse, l'imprégnation systémique en ondansétron (ASC) après administration orale ou intraveineuse chez les enfants et les adolescents était comparable à celle des adultes, à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Le volume de distribution était lié à l'âge et était plus faible chez les adultes que chez les nourrissons et les enfants. La clairance était liée au poids mais pas à l'âge à l'exception des nourrissons âgés de 1 à 4 mois. Il est difficile de conclure s'il y avait une réduction supplémentaire de la clairance liée à l'âge chez les nourrissons de 1 à 4 mois ou tout simplement une variabilité inhérente au faible nombre de patients étudiés dans cette tranche d'âge. Etant donné que les patients âgés de moins de 6 mois recevront seulement une dose unique en cas de nausées et vomissements post-opératoires, il est peu probable qu'une clairance diminuée soit cliniquement significative.

### **Personnes âgées**

Des études de phase I menées chez les sujets âgés sains ont montré une légère diminution de la clairance et une augmentation de la demi-vie de l'ondansétron liées à l'âge. Cependant, en raison de la grande variabilité interindividuelle, il a été constaté des chevauchements importants entre les paramètres pharmacocinétiques des sujets âgés de moins de 65 ans et ceux des sujets âgés de 65 ans et plus. De manière générale, aucune différence n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité chez les sujets âgés de moins de 65 ans et les sujets âgés de 65 ans et plus atteints de cancer et inclus dans des essais cliniques portant sur la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique pour soutenir une posologie différente chez les personnes âgées de 65 et plus.

Cependant, en se basant sur des modélisations plus récentes des concentrations plasmatiques et des réponses en fonction de l'exposition à l'ondansétron, un effet plus important sur l'allongement de l'intervalle QTcF est attendu chez les patients  $\geq 75$  ans comparativement aux patients de moins de 65 ans. Les informations concernant les posologies de l'ondansétron administré par voie intraveineuse chez les patients âgés de 65 à 74 ans et chez les patients  $\geq 75$  ans sont détaillées dans la rubrique 4.2.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Une étude sur des canaux ioniques cardiaques humains clonés a montré que l'ondansétron pouvait, potentiellement affecter la repolarisation cardiaque par l'intermédiaire d'un blocage des canaux potassiques hERG à des concentrations susceptibles d'être atteintes en thérapeutique, par voie parentérale en particulier.

In vivo, un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des chats anesthésiés après administration intraveineuse, mais à des doses plus de cent fois supérieures aux doses pharmacologiquement efficaces. Des effets similaires n'ont pas été observés chez des singes cynomolgus. Des modifications transitoires de l'ECG ont été rapportées en clinique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Non modifié

### **6.2. Incompatibilités**

Non modifié

### **6.3. Durée de conservation**

Non modifié

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Non modifié

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Non modifié

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Non modifié

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Non modifié

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Non modifié

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Non modifié

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Non modifié

## **11. DOSIMETRIE**

Non modifié

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Non modifié

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Non modifié

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Non modifié

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Non modifié

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS**

Non modifié

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Non modifié

**8. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

Non modifié

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Non modifié

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**Fabricant**

Non modifié

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

Non modifié

**13. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Non modifié

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Non modifié

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Non modifié

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Non modifié

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

Non modifié

**Exploitant**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. AUTRES**

Non modifié

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Non modifié

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Non modifié

**3. DATE DE PEREMPTION**

Non modifié

**4. NUMERO DE LOT**

Non modifié

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Non modifié

**6. AUTRES**

Non modifié

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

Non modifié

#### Encadré

Non modifié

#### Sommaire notice

Non modifié

### 1. QU'EST-CE QUE ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

#### Classe pharmacothérapeutique

ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE

(A : appareil digestif et métabolisme)

#### Indications thérapeutiques

Il est indiqué dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements.

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant à partir de 6 ans.

### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé ?

#### Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

#### Contre-indications

##### Ne prenez jamais ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ondansétron ou à l'un des autres composants contenu dans ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé.
- La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

#### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

##### Faites attention avec ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé :

- si vous avez déjà eu des problèmes cardiaques ou si vous souffrez de problèmes cardiaques,
  - signaler à votre médecin que vous prenez du ONDANSETRON TEVA avant toute autre prescription (d'autres médicaments peuvent agir sur le cœur).
  - prévenir immédiatement un médecin en cas de douleurs thoraciques, de syncopes ou de troubles du rythme cardiaque.
- si votre analyse de sang présente des anomalies concernant le taux de potassium, de sodium et de magnésium (*déséquilibre électrolytique*),
- si vous souffrez de symptômes respiratoires ; ils peuvent être les signes précoces d'une allergie (*hypersensibilité*),
- si vous avez des antécédents d'allergie à un autre médicament de la même classe. Vous devez prendre en compte le risque d'allergie avec ce médicament,
- si vous souffrez d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (défaillance des fonctions du foie),
- si vous souffrez de constipation sévère et prolongée.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

##### **Prise ou utilisation d'autres médicaments :**

##### **Prévenez votre médecin :**

- Si vous prenez d'autres médicaments pouvant entraîner des anomalies de l'électrocardiogramme (EGC) et/ou un déséquilibre électrolytique.
- Si vous prenez des médicaments anticancéreux (en particulier les anthracyclines ou le trastuzumab),
- Si vous prenez des médicaments pour traiter les infections (comme l'érythromycine ou le kétoconazole),
- Si vous prenez des médicaments anti-arythmiques (comme l'amiodarone) ou bêta bloquants (comme l'aténolol ou le timolol) pour traiter des troubles du rythme cardiaque.
- Si vous prenez des médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété appelés inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa).
- Si vous prenez du tramadol, un médicament utilisé pour traiter les fortes douleurs.
- Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Non modifié

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Non modifié

#### *Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

Non modifié

#### *Sportifs*

Non modifié

#### *Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé peut entraîner des effets indésirables pouvant diminuer votre capacité de conduite.

Ne conduisez pas si des effets indésirables diminuant votre capacité de conduite apparaissent ou persistent.

#### *Liste des excipients à effet notoire*

##### **Informations importantes concernant certains composants de ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé :**

Ce médicament contient du lactose.

### **3. COMMENT PRENDRE ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé ?**

#### *Instructions pour un bon usage*

Non modifié

#### *Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

##### **Posologie**

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose habituellement recommandée est de :

- chez l'adulte : 1 à 2 comprimés par jour
- chez l'enfant à partir de 6 ans : se conformer à l'ordonnance du médecin.

Chez l'enfant de moins de 6 ans, la forme comprimé n'est pas adaptée en raison du risque de fausse route.

### **Mode et voie d'administration**

Voie orale.

### **Durée du traitement**

1 à 5 jours.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

Non modifié

#### *Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

Non modifié

#### *Risque de syndrome de sevrage*

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- maux de têtes, bouffées de chaleur, hoquets,
- anomalies biologiques hépatiques,
- constipation pouvant dans de rares cas se compliquer d'occlusion intestinale en particulier chez certains patients avec des facteurs de risque associés (prise de médicaments ralentisseurs du transit, antécédent de chirurgie digestive),
- baisse de la pression artérielle, douleurs au niveau du thorax, troubles du rythme cardiaque (pouvant entraîner une perte soudaine de connaissance) et bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque),
- mouvements anormaux des yeux, raideur anormale des muscles et tremblements, convulsions,
- réactions allergiques immédiates, quelquefois sévères,
- troubles visuels transitoires, voire de très rares cas de cécité transitoire ont été décrits.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER ONDANSETRON TEVA 8 mg, comprimé pelliculé ?**

Non modifié

### *Date de péremption*

Non modifié

### *Conditions de conservation*

Non modifié

### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Non modifié

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

*Liste complète des substances actives et des excipients*

Non modifié

*Forme pharmaceutique et contenu*

Non modifié

*Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent*

### **Titulaire**

Non modifié

### **Exploitant**

Non modifié

### **Fabricant**

Non modifié

*Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen*

Non modifié

*Date d'approbation de la notice*

Non modifié

*AMM sous circonstances exceptionnelles*

Non modifié

*Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Non modifié

*Autres*

Non modifié