

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
6 mars 2013

### ZOPHREN 2mg/ml, solution injectable IV

Boîte de 2 ml en ampoule (CIP : 34009 335 392 8 3)

Boîte de 4 ml en ampoule (CIP : 34009 335 393 4 4)

### ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 2 (CIP : 34009 361 636 8 3)

Boîte de 4 (CIP : 34009 361 638 0 5)

### ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 2 (CIP : 34009 361 641 1 6)

Boîte de 4 (CIP : 34009 361 620 4 4)

### ZOPHREN 16 mg, suppositoire

Boîte de 2 (CIP : 34009 361 620 4 4)

### ZOPHREN 4 mg, lyophilisats oraux

Boîte de 2 (CIP : 34009 343 944 6 1)

Boîte de 4 (CIP : 34009 343 945 2 2)

### ZOPHREN 8 mg, lyophilisats oraux

Boîte de 2 (CIP : 34009 343 948 1 2)

Boîte de 4 (CIP : 34009 343 949 8 0)

### ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop

Flacon de 50 ml + 1 cuillère mesure de 5 ml (CIP : 34009 341 656-3 4)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	ondansetron
Code ATC (année)	A04AA01 (antiémétique et anti nauséux)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« <b>Comprimés à 4 mg et à 8 mg, lyophilisats à 4 mg et à 8 mg, sirop à 4 mg/5 ml :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.</li> <li>• 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.</li> <li>• Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.</li> </ul>

**Suppositoire à 16 mg :**

- Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.

**Solution injectable en ampoule à 2 mg/ml :**

- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant à partir de 6 mois.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'enfant à partir de 1 mois.
- Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois.»

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationales)	Date initiales des AMM (procédures nationales) : ZOPHREN 2mg/ml, solution injectable IV : 05/03/1990 ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé : 05/03/1990 ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé : 05/03/1990 ZOPHREN 16 mg, suppositoire : 22/09/1997 ZOPHREN 4 mg, lyophilisats oraux : 14/10/1997 ZOPHREN 8 mg, lyophilisats oraux : 14/10/1997 ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop : 20/08/1996
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception

Classement ATC	A A04 A04A A04AA A04AA01	Voie digestive et métabolisme Antiémétique et anti nauséux Antiémétique et anti nauséux Antagoniste de la sérotonine Ondansétron
----------------	--------------------------------------	--

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 13 août 2007 par arrêté publié au JO du 23 décembre 2008.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### ZOPHREN 2mg/ml, solution injectable IV

- « Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.
- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant.
- Traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant (*à partir d'1 mois*).
- Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant (*à partir de 6 mois*). »

ZOPHREN 4 mg, lyophilisats oraux

ZOPHREN 8 mg, lyophilisats oraux

ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop

ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé

ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé

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

ZOPHREN 16 mg, suppositoire :

- « Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité<sup>1,2,3</sup>. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées. Ces données confirment l'efficacité de l'ondansétron dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio et radio induits et dans la prévention de ces événements en post-opératoire. Ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'évaluation précédente de l'efficacité du produit.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis le dernier examen par la Commission de transparence le 20 juin 2007, de nouvelles informations de tolérance ont été fournies ; elles concernent notamment le risque d'allongement du QT et le risque potentiel associé de torsades de pointe. Ce risque a été identifié uniquement avec les formes injectables de ZOPHREN. Le PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> mars 2006 au 28 février 2009 a également été fourni.

Pour définir un lien de causalité entre l'ondansétron et la survenue de torsades de pointe, une étude versus moxifloxacine a évalué l'allongement de l'intervalle QT/QTc chez le volontaire sain.

Les résultats de cette étude montrent un allongement de l'espace QT (>20 millisecondes) avec les posologies de 32 mg de ZOPHREN intraveineux (IV) chez le sujet sain. Cet allongement peut être cliniquement significatif chez les patients à risque. Cette étude a conduit à une modification du RCP (cf. annexe1), avec une diminution de la posologie maximale à 16 mg pour la voie IV.

De nouvelles données de pharmacodynamie en pédiatrie ont conduit à des modifications des sections 4.2 « posologie et mode d'administration » et 5.1 « propriétés pharmacodynamiques »

---

<sup>1</sup> Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue 3.

<sup>2</sup> Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010

<sup>3</sup> Jordan K, Hinke A, Grothey A et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer* 2007;15:1023-33.

D'autres modifications du RCP ont également eu lieu depuis la dernière évaluation la Commission de transparence concernant les sections :

- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9 Surdosage

Elles concernent notamment le risque de réaction d'hypersensibilité à l'ondansetron ou à un de ces excipients : l'aspartam.

La rubrique concernant les effets indésirables a été mise à jour suite à l'actualisation des données des PSUR et de différentes études.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), ZOPHREN a fait l'objet d'environ 9 000 prescriptions en ville.

Le faible nombre de prescriptions en médecine ambulatoire ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les nausées et vomissements chimio et radio induits et dans la prévention de ces événements en post-opératoire ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>4,5</sup>.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 20 juillet 2007, la place de ZOPHREN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 juillet 2007 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

Les nausées et vomissements sont un des effets indésirables récurrents des chimiothérapies et sont des complications fréquentes de l'anesthésie. Ils conduisent à une dégradation marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effet indésirable de ces spécialités dans leurs indications est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment les autres antagonistes de la sérotonine.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZOPHREN reste important dans les indications de l'AMM.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

---

<sup>4</sup> Jordan K, Roila F, Molassiotis A et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. *Support Care Cancer*. 2011 Mar;19 Suppl 1:S37-42

<sup>5</sup> Percie du Sert N, Rudd JA, Apfel CC et al. Cisplatin-induced emesis: systematic review and meta-analysis of the ferret model and the effects of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Mar;67(3):667-86

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<p style="text-align: center;"><b>ANNEXE I</b> <b>RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</b> (Rectificatif ANSM du 14/11/2006)</p>	<p style="text-align: center;"><b>ANNEXE I</b> <b>RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</b> (Rectificatif ANSM du 19/12/2012)</p>
<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p>	<p><b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b></p>
<p><b>ZOPHREN 4 mg, lyophilisat oral</b></p>	<p><b>ZOPHREN 4 mg, lyophilisat oral</b></p>
<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p>	<p><b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b></p>
<p>Ondansétron ..... 4,00 mg</p> <p>Gélatine ..... 5,00 mg</p> <p>Mannitol ..... 3,75 mg</p> <p>Aspartam ..... 0,625 mg</p> <p>Parahydroxybenzoate de méthyle sodé 0,056 mg</p> <p>Parahydroxybenzoate de propyle sodé 0,0069 mg</p> <p>Arôme fraise* ..... 0,1250 mg</p> <p style="text-align: center;">pour un lyophilisat</p> <p>* <u>Composition de l'arôme fraise</u> : alcool éthylique, butyrate d'éthyle, 2-méthylbutyrate d'éthyle, lactate d'éthyle, bêta gamma hénéol, propylène glycol, alcool benzylique, maltol, éthylmaltol, vanilline.</p>	<p>Ondansétron ..... 4,0000 mg</p> <p style="text-align: center;">pour un lyophilisat</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p>	<p><b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b></p>
<p>Lyophilisat oral.</p>	<p>Lyophilisat oral.</p>
<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p>	<p><b>4. DONNEES CLINIQUES</b></p>
<p><b>4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b></p>	<p><b>4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b></p>
<p>Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.</p> <p>Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant.</p> <p>Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.</p>	<p>Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante chez l'adulte.</p> <p>Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte et l'enfant <b>à partir de 6 mois</b>.</p> <p>Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.</p>

4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION
<p>Voie orale. Le lyophilisat peut être absorbé avec ou sans eau.</p> <p><b><u>Adultes à partir de 15 ans</u></b></p> <p>La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée, soit en I.V. lente 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 dose plus élevée (32 mg en I.V. lente sur plus de 15 minutes avant le début du traitement cytotoxique, ou 8 mg en I.V. lente suivis d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures ou 8 mg en I.V. lente suivis de 2 injections de 8 mg en I.V. lente à 4 heures d'intervalle) et/ou une association à une corticothérapie pourront être utilisées d'emblée.</p> <p>Pour la prévention et le traitement des nausées ou 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 <i>per os</i> pourra être prescrite.</p>	<p>Voie orale. Le lyophilisat peut être absorbé avec ou sans eau.</p> <p><b><u>Adultes</u></b></p> <p>La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée, soit en I.V. lente 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie, soit en comprimé, lyophilisat ou sirop, 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie.</p> <p>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 dose plus élevée (jusqu'à 16 mg en I.V. lente sur plus de 15 minutes avant le début du traitement cytotoxique ou 8 mg en I.V. lente suivis d'une perfusion de 1 mg/heure sur 24 heures ou 8 mg en IV lente suivis de 2 injections de 8 mg en I.V. lente à 4 heures d'intervalle) et/ou une association à une corticothérapie pourront être utilisées d'emblée.</p> <p><b>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)</b></p> <p>Pour la prévention et le traitement des nausées ou 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 <i>per os</i> pourra être prescrite.</p>

## **Enfants**

### Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques (à partir de 6 mois)

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m<sup>2</sup>, une dose IV initiale de 5 mg/m<sup>2</sup> est administrée immédiatement avant la chimiothérapie, suivie 12 heures plus tard par une dose orale de 2 mg d'ondansétron sirop. Un traitement d'ondansétron de 2 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est comprise entre 0,6 et 1,2 m<sup>2</sup>, l'ondansétron est administré en une dose IV unique de 5 mg/m<sup>2</sup> immédiatement avant la chimiothérapie, suivie 12 heures plus tard de 4 mg par voie orale. Un traitement d'ondansétron de 4 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est supérieure à 1,2 m<sup>2</sup>, une dose IV initiale de 8 mg est administrée immédiatement avant la chimiothérapie, suivie 12 heures plus tard de 8 mg par voie orale. Un traitement d'ondansétron de 8 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours.

Chez les enfants âgés de 6 mois ou plus, l'ondansétron peut également être administré en une dose IV unique de 0,15 mg/kg (ne pas dépasser 8 mg) immédiatement avant la chimiothérapie. Cette dose peut être répétée toutes les 4 heures à raison de 3 doses maximum. Un traitement d'ondansétron de 4 mg deux fois par jour par voie orale peut être poursuivi sur une durée maximale de 5 jours. Les doses pour adultes ne doivent pas être dépassées.

## **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 Zophren 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 Zophren pour les nausées et vomissements induits par la radiothérapie chez l'enfant.

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

Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m<sup>2</sup>. La dose intraveineuse 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 quotidienne 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

<sup>a</sup> La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.

<sup>b</sup> La dose totale quotidienne 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.).

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

Deux doses intraveineuses supplémentaires pourront ensuite être administrées à intervalles de 4 heures. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser la dose adulte de 32 mg.

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

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

Nausées et vomissements post-opératoires (à partir de 1 mois)

Aucune étude clinique sur l'administration orale d'ondansétron dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires n'a été réalisée, c'est pourquoi une injection IV lente est recommandée.

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.

**Patients âgés**

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance ont été semblables à ce qui est observé chez les adultes plus jeunes.

**Insuffisants hépatiques**

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

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

<sup>a</sup>La dose intraveineuse ne doit pas excéder 8 mg.

<sup>b</sup>La dose totale quotidienne 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 ZOPHREN 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 ZOPHREN dans le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants de moins de 2 ans.

**Patients âgés**

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance ont été semblables à ce qui est observé chez les adultes plus jeunes.

**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.

<p><b><u>Patients métaboliseurs lents</u></b></p> <p>Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome-<math>P_{450}</math> n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.</p>	<p><b><u>Patients métaboliseurs lents</u></b></p> <p>Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome <math>P_{450}</math> n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.</p>
<p><b>4.3. CONTRE-INDICATIONS</b></p>	<p><b>4.3. CONTRE-INDICATIONS</b></p>
<p>Allergie à l'un des composants. Phénylcétonurie (présence d'aspartam).</p>	<p>Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients du lyophilisat. En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.</p>
<p><b>4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI</b></p>	<p><b>4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI</b></p>
<p><b><u>Mises en garde</u></b></p> <p>Un bilan cardio-vasculaire doit être effectué en cas de survenue de douleurs thoraciques et de syncope, ou de troubles du rythme cardiaque.</p> <p>Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.</p>	<p><b><u>Mises en garde spéciales</u></b></p> <p>Un bilan cardio-vasculaire doit être effectué en cas de survenue de douleurs thoraciques et de syncope, ou de troubles du rythme cardiaque.</p> <p>Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.</p> <p>Les évènements 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.</p> <p>De très rares modifications transitoires de l'ECG dont une prolongation de l'intervalle QT ont été rapportées principalement sous ondansétron IV.</p> <p>Chez des patients subissant une chirurgie adénotonsillaire, 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.</p>

<p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <p>En cas d'insuffisance hépatique 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).</p> <p>L'ondansétron pouvant favoriser un syndrome occlusif, il convient de surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (voir rubrique 4.8).</p>	<p><b><u>Population pédiatrique :</u></b></p> <p>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.</p> <p><b><u>Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques</u></b></p> <p>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 5mg/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).</p> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <p>En cas d'insuffisance hépatique <b>modérée ou</b> 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).</p> <p>L'ondansétron pouvant favoriser un syndrome occlusif, il convient de surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (voir rubrique 4.8).</p>
<p><b>4.5.INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS</b></p>	<p><b>4.5.INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS</b></p>
<p><b>Sans objet.</b></p>	<p><b>+ Tramadol</b></p> <p>Des données issues de petites études indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique du tramadol.</p>
<p><b>4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b></p>	<p><b>4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b></p>

<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ondansétron.</p> <p>En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'ondansétron lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ondansétron pendant la grossesse.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de l'ondansétron dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit est déconseillée.</p>	<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ondansétron.</p> <p>En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'ondansétron lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ondansétron pendant la grossesse.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de l'ondansétron dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit est déconseillée.</p>
<p><b>4.7.EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES</b></p>	<p><b>4.7.EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES</b></p>
<p>Sans objet.</p>	<p>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.</p>
<p><b>4.8. EFFETS INDESIRABLES</b></p>	<p><b>4.8. EFFETS INDESIRABLES</b></p>
<p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> et <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> et <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> et <math>&lt; 1/1\ 000</math>) et très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) y compris les cas isolés.</p>	<p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> et <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> et <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> et <math>&lt; 1/1\ 000</math>) et très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p>

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron en fonction des indications thérapeutiques et des présentations pharmaceutiques.

#### **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 réactions extra-pyramidales (telles que crises oculogyres, dystonies) sans séquelles cliniques, ou convulsions ont été signalés.

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

#### **Affections oculaires**

Des cas de troubles visuels transitoires au cours des injections IV rapides ont été signalés.

Les évènements 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 évènements 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 en fonction des indications thérapeutiques et des présentations pharmaceutiques.

#### **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.

<p><b><u>Affections cardiaques</u></b> Peu fréquent : Troubles du rythme, douleurs thoraciques avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie.</p> <p><b><u>Affections vasculaires</u></b> Fréquent : Bouffées de chaleur ou flush. Des cas d'hypotension ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></b> Des cas de hoquets ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b> 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 suppositoire ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques (1). (1) observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.</p> <p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b> Fréquent : Réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur). Rare : veinites.</p>	<p><b><u>Affections cardiaques</u></b> Peu fréquent : Troubles du rythme, douleurs thoraciques avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie. Modification transitoire de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QT, principalement au cours des injections IV.</p> <p><b><u>Affections vasculaires</u></b> Fréquent : Bouffées de chaleur ou flush. Des cas d'hypotension ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></b> Des cas de hoquets ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b> 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 suppositoire ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques. Ces évènements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine.</p> <p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b> Fréquent : Réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur). Rare : Veinities.</p> <p><b><u>Population pédiatrique</u></b> Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.</p>
<p><b>4.9. SURDOSAGE</b></p>	<p><b>4.9. SURDOSAGE</b></p>
	<p><b>Signes et symptômes</b></p>

<p>Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans <b>le paragraphe : Effets Indésirables</b>.</p> <p>Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.</p>	<p>Peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles.</p> <p>Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans <b>la rubrique 4.8</b>.</p> <p>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.</p> <p><b>Traitement</b></p> <p>Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.</p>
<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p>	<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p>
<p><b>5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES</b></p>	<p><b>5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES</b></p>
<p>Classe pharmacothérapeutique : ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE Code ATC : A04AA01 (A : appareil digestif et métabolisme)</p> <p>L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique. L'administration d'ondansétron ne modifie pas les taux sériques de prolactine.</p>	<p><b>Classe pharmacothérapeutique : ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE</b> <b>Code ATC : A04AA01</b> <b>(A : appareil digestif et métabolisme)</b></p> <p>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.</p> <p><b>Etudes cliniques</b></p> <p><b>Allongement de l'intervalle QT</b></p> <p>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</p>

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 observées. 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	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
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. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

L'ondansétron est métabolisé et les métabolites sont excrétés dans les fèces et l'urine.

## 5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Après administration orale, l'absorption d'ondansétron est rapide : des concentrations plasmatiques maximales voisines de 30 ng/ml

La biodisponibilité de l'ondansétron par voie orale est approximativement de 60%. Après l'administration orale, le pic sérique est atteint en environ 1,6 heures. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures ; cependant, elle peut être prolongée jusqu'à 5 heures chez le sujet âgé.

Liaison aux protéines : 70-76%.

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 répétée.

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

### **Enfants**

Chez les patients âgés de 1 à 4 mois et ayant reçu 0,1 ou 0,2 mg/kg d'ondansétron, la demi-vie d'élimination est allongée de 6,7 h par rapport aux 5 mois-12 ans (t<sub>1/2</sub>=2,9h). Cependant, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, en raison d'une administration journalière unique par voie IV dans cette indication.

Une étude réalisée chez les enfants âgés de 3 à 12 ans a montré que la clairance et le volume de distribution sont inférieurs à ceux de l'adulte. Ces paramètres pharmacocinétiques augmentent proportionnellement au poids corporel jusqu'à

l'âge de 12 ans avoisinant alors ceux du jeune adulte.

Les doses administrées sont donc ramenées aux poids (de 0,1 mg/kg à 4 mg au maximum) afin de normaliser l'imprégnation systémique de l'ondansétron chez les enfants.

En se basant sur les analyses pharmacocinétiques de la population, une administration IV de 0,15 mg/kg, en 3 doses toutes les 4 h, chez des patients âgés de 1 à 48 mois montre que l'imprégnation systémique (AUC) est comparable à celle observée chez les enfants âgés de 5 à 24 mois traités pour des nausées et vomissements post-opératoires à des doses similaires. Celle-ci est aussi comparable à celle obtenue lors de précédentes études pédiatriques et réalisées à des doses similaires chez des sujets âgés de 4 à 18 ans (en oncologie) et des sujets âgés de 3 à 12 ans (en chirurgie).

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 nouveau-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.
<b>5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE</b>	<b>5.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE</b>
Sans objet.	<p>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.</p> <p><i>In vivo</i>, 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 rubrique 4.4).</p>
<b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>	<b>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</b>
<b>6.1. INCOMPATIBILITES</b>	<b>6.1. LISTE DES EXCIPIENTS</b>
	<p>Gélatine, mannitol, aspartam, parahydroxybenzoate de méthyle sodé, parahydroxybenzoate de propyle sodé, arôme fraise*.</p> <p>* <u>Composition de l'arôme fraise</u> : alcool éthylique, butyrate d'éthyle, 2-méthylbutyrate d'éthyle, lactate d'éthyle, bêta gamma hexénol, propylèneglycol, alcool benzylique, maltol, éthylmaltol, vanilline.</p>
<b>6.2. DUREE DE CONSERVATION</b>	<b>6.2. INCOMPATIBILITES</b>
3 ans	Sans objet.
<b>6.3. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION</b>	<b>6.3. DUREE DE CONSERVATION</b>
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C	3 ans.
<b>6.4. NATURE ET CONTENANCE DU RECIPIENT</b>	<b>6.4. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION</b>
<p>2 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>4 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>6 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>10 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p>	A conserver à une température ne dépassant pas 30°C .

<b>6.5. MODE D'EMPLOI, INSTRUCTIONS CONCERNANT LA MANIPULATION</b>	<b>6.5. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR</b>
<p>Ne pas pousser le lyophilisat à l'extérieur de l'alvéole sans en avoir préalablement retiré la pellicule protectrice.</p> <p>Retirer le feuillet de protection de la plaquette et pousser doucement le lyophilisat à l'extérieur de l'alvéole.</p> <p>Le lyophilisat peut être, soit placé sur le bout de la langue où il se dissoudra en quelques secondes, soit administré après dissolution dans un peu d'eau.</p>	<p>2 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>4 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>6 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>10 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p>
<b>7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE</b>	<b>6.6. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION</b>
<p>343 944-6 : 2 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>343 945-2 : 4 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>343 946-9 : 6 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p> <p>343 947-5 : 10 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</p>	<p>Ne pas pousser le lyophilisat à l'extérieur de l'alvéole sans en avoir préalablement retiré la pellicule protectrice.</p> <p>Retirer le feuillet de protection de la plaquette et pousser doucement le lyophilisat à l'extérieur de l'alvéole.</p> <p>Le lyophilisat peut être, soit placé sur le bout de la langue où il se dissoudra en quelques secondes, soit administré après dissolution dans un peu d'eau.</p>
<b>8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b>	<b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
Liste I	<p><b>LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE</b>  100, route de Versailles  78163 Marly-le-Roi Cedex</p>
<b>9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>	<b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
<p><b>LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE</b>  100 route de Versailles  78163 MARLY LE ROI CEDEX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 343 944-6 : 2 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</li> <li>• 343 945-2 : 4 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</li> <li>• 343 946-9 : 6 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</li> <li>• 343 947-5 : 10 lyophilisats sous plaquette thermoformée (PVC/aluminium)</li> </ul>
<b>10. DATE D'APPROBATION/REVISION</b>	<b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION</b>
	<p>Date de première autorisation : 14 octobre 1997.  Date du dernier renouvellement : 20 août 2006.</p>

	<b>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</b>
	Date du dernier rectificatif : 19 décembre 2012.
	<b>11. DOSIMETRIE</b>
	Sans objet.
	<b>12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES</b>
	Sans objet.
	<b>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE</b>
	Liste I

<b>ZOPHREN solution injectable</b>	<b>ZOPHREN solution injectable</b>
Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté ... 2,50 mg quantité correspondant à ondansétron base . 2,00 mg	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté .... 2,50 mg quantité correspondant à ondansétron base . 2,00 mg  pour 1 ml
Acide citrique monohydraté ..... 0,50 mg Citrate de sodium ..... 0,25 mg Chlorure de sodium ..... 9,00 mg Eau pour préparations injectables q.s.p ..... 1 ml pour 1 ml	Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>	<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>
Solution injectable.	Solution injectable.
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>	<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>
<b>4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b>	<b>4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b>
Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.
Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant.	Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant à partir de 6 mois.
Traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte.	Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois.
Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant.	Traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte.
Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant.	Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant à partir de 1 mois.

ZOPHREN SUPPOSITOIRES	ZOPHREN SUPPOSITOIRES
<b>I</b> <b>RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</b> (Rectificatif ANSM du 12/07/2006)	<b>ANNEXE I</b> <b>RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT</b> (Rectificatif ANSM du 19/12/2012)
<b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b>	<b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b>
<b>ZOPHREN 16 mg, suppositoire</b>	<b>ZOPHREN 16 mg, suppositoire</b>
<b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>	<b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>
Ondansétron ..... 16 mg  Glycérides hémissynthétiques solides (WITEPSOL S58)* ..... 984 mg  *Composition du WITEPSOL S58 : glycérides hémissynthétiques solides, cétomacrogol 1000, ricinoléate de glycérol.	Ondansétron ..... 16 mg <b>Pour un suppositoire de 1 g.</b>  <b>Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.</b>
<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>	<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b>
Suppositoire.	Suppositoire.
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>	<b>4. DONNEES CLINIQUES</b>
<b>4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b>	<b>4.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES</b>
Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.	Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique modérément émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.
<b>4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b>	<b>4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b>
<u><b>Adultes à partir de 15 ans</b></u>  La dose initiale habituelle est d'un suppositoire à 16 mg administré 1 à 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante. 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 pourra être utilisée d'emblée. Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est d'un suppositoire par jour 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 <i>per</i>	<u><b>Adultes, à partir de 15 ans</b></u>  La dose initiale habituelle est d'un suppositoire à 16 mg administré 1 à 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante. 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 pourra être utilisée d'emblée. Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est d'un suppositoire par jour sur une durée moyenne

<p>os pourra être prescrite.</p> <p><b><u>Patients âgés</u></b></p> <p>Chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance ont été semblables à ce qui est observé chez les adultes plus jeunes.</p> <p><b><u>Insuffisants hépatiques</u></b></p> <p>Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg <b>chez ces patients donc d'administrer l'ondansétron par voie orale ou IV.</b></p> <p><b><u>Patients métaboliseurs lents</u></b></p> <p>Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome P450 n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.</p>	<p>de 2 à 3 jours pouvant aller jusqu'à 5 jours. Dans certaines circonstances (cf. supra) une association à une corticothérapie <i>per os</i> pourra être prescrite.</p> <p><b><u>Patients âgés</u></b></p> <p>Chez les patients âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance ont été semblables à ce qui est observé chez les adultes plus jeunes.</p> <p><b><u>Insuffisants hépatiques</u></b></p> <p>Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg <b>par voie IV ou par voie orale chez ces patients.</b></p> <p><b><u>Patients métaboliseurs lents</u></b></p> <p>Le métabolisme de la spartéine et de la débrisoquine au niveau du cytochrome P450 n'est pas modifié. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire chez ce type de patients.</p>
<p><b>4.3. CONTRE-INDICATIONS</b></p>	<p><b>4.3. CONTRE-INDICATIONS</b></p>
<p><b>Allergie à l'un des composants.</b> En cas d'insuffisance hépatique, il est recommandé de ne pas utiliser l'ondansétron sous forme suppositoire mais sous les formes IV ou orales (cf. <b>Posologie et Mode d'Administration</b>).</p>	<p><b>Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients du suppositoire.</b> En cas d'insuffisance hépatique, il est recommandé de ne pas utiliser l'ondansétron sous forme suppositoire mais sous les formes IV ou orales (<b>voir rubrique 4.2</b>).</p>
<p><b>4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI</b></p>	<p><b>4.4. MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI</b></p>
<p><b><u>Mises en garde</u></b></p> <p>Un bilan cardio-vasculaire doit être effectué en cas de survenue de douleurs thoraciques et de syncope, ou de troubles du rythme cardiaque.</p> <p>Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.</p>	<p><b><u>Mises en garde spéciales</u></b></p> <p>Un bilan cardio-vasculaire doit être effectué en cas de survenue de douleurs thoraciques et de syncope, ou de troubles du rythme cardiaque.</p> <p>Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.</p>

<p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <p>En cas d'insuffisance hépatique sévère, les paramètres pharmacocinétiques de l'ondansétron sont significativement modifiés : réduction de la clairance plasmatique totale, augmentation de la demi-vie plasmatique (cf. Posologie et Mode d'Administration).</p> <p>L'ondansétron pouvant favoriser un syndrome occlusif, il convient de surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (cf. Effets indésirables).</p>	<p>Les évènements 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.</p> <p>De très rares modifications transitoires de l'ECG dont une prolongation de l'intervalle QT ont été rapportées principalement sous ondansétron IV.</p> <p>Chez des patients subissant une chirurgie adénotonsillaire, 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.</p> <p><b><u>Précautions d'emploi</u></b></p> <p>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).</p> <p>L'ondansétron pouvant favoriser un syndrome occlusif, surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (voir rubrique 4.8).</p>
<p><b>4.5.INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS</b></p>	<p><b>4.5.INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS</b></p>
	<p><b>+ Tramadol</b></p> <p>Des données issues de petites études indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique du tramadol.</p>
<p><b>4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b></p>	<p><b>4.6. GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b></p>
<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ondansétron.</p>	<p><b><u>Grossesse</u></b></p> <p>Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ondansétron.</p>

<p>En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'ondansétron lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ondansétron pendant la grossesse.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de l'ondansétron dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit est déconseillée.</p>	<p>En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'ondansétron lorsqu'il est administré pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser l'ondansétron pendant la grossesse.</p> <p><b><u>Allaitement</u></b></p> <p>En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement et compte tenu du passage de l'ondansétron dans le lait maternel, l'utilisation de ce produit est déconseillée.</p>
<p><b>4.7.EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES</b></p>	<p><b>4.7.EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES</b></p>
	<p>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.</p>
<p><b>4.8. EFFETS INDESIRABLES</b></p>	<p><b>4.8. EFFETS INDESIRABLES</b></p>
<p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> et <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> et <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> et <math>&lt; 1/1\ 000</math>) et très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) y compris les cas isolés.</p>	<p>Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math> et <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math> et <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math> et <math>&lt; 1/1\ 000</math>) et très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>). Les évènements 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 évènements rares et très rares ont généralement été déterminés à partir des données spontanées post-commercialisation.</p>

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron en fonction des indications thérapeutiques et des présentations pharmaceutiques.

#### **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 réactions extra-pyramidales (telles que crises oculogyres, dystonies) sans séquelles cliniques, ou convulsions ont été signalés.

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

#### **Affections oculaires**

Des cas de troubles visuels transitoires au cours des injections IV rapides ont été signalés.

#### **Affections cardiaques**

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

#### **Affections vasculaires**

Fréquent : Bouffées de chaleur ou flush.  
Des cas d'hypotension ont été signalés.

Les fréquences ci-dessous ont été estimées sur la base des recommandations posologiques standard d'ondansétron en fonction des indications thérapeutiques et des présentations pharmaceutiques.

#### **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 dyskésies, 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.

Modification transitoire de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QT, principalement au cours des injections IV.

#### **Affections vasculaires**

Fréquent : Bouffées de chaleur ou flush.  
Des cas d'hypotension ont été signalés.

<p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Des cas de hoquets ont été signalés.</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b> 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 suppositoire ont été signalés.</p> <p><b>Affections hépatobiliaires</b> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques (1). (1) observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Fréquent : Réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur). Rare : veinites.</p>	<p><b><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u></b> Des cas de hoquets ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections gastro-intestinales</u></b> 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 suppositoire ont été signalés.</p> <p><b><u>Affections hépatobiliaires</u></b> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques. Ces évènements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine.</p> <p><b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b> Fréquent : Réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur). Rare : Veinites.</p> <p><b><u>Population pédiatrique</u></b> Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.</p>
<p><b>4.9. SURDOSAGE</b></p>	<p><b>4.9. SURDOSAGE</b></p>
<p>Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans le paragraphe : Effets Indésirables.</p>	<p><b><u>Signes et symptômes</u></b> Peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles.</p> <p>Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans la rubrique 4.8.</p> <p>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.</p>

<p>Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.</p>	<p><b>Traitement</b></p> <p>Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.</p>
<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p>	<p><b>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</b></p>
<p><b>5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES</b></p>	<p><b>5.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES</b></p>
<p>ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE Code ATC : A04AA01 (A : appareil digestif et métabolisme) L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique.</p> <p>L'administration d'ondansétron ne modifie pas les taux sériques de prolactine.</p>	<p><b>Classe pharmacothérapeutique :</b> <b>ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE</b> <b>Code ATC : A04AA01</b> <b>(A : appareil digestif et métabolisme)</b> L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique.</p> <p>L'administration d'ondansétron ne modifie pas les taux sériques de prolactine.</p> <p><b>Etudes cliniques</b></p> <p><b>Allongement de l'intervalle QT</b></p> <p>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 observées. Les mesures électrocardiographiques</p>

des intervalles PR ou QRS n'ont pas été modifiées de manière significative au cours de l'étude.

## 5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

L'absorption est linéaire et débute 15 à 60 minutes après l'administration d'un suppositoire.

La biodisponibilité absolue est en moyenne de 59% (varie de 26% à 93%).

La concentration maximale est d'environ 20 à 30 ng/ml ; le Tmax est d'environ 6 heures.

Les concentrations plasmatiques diminuent moins vite qu'après administration orale car, par voie rectale, l'absorption de l'ondansétron se produit progressivement.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible : 70-76%.

L'ondansétron est métabolisé principalement par voie hépatique. Moins de 5% de la dose résorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

La pharmacocinétique demeure inchangée en cas d'administration réitérée.

## 5.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

L'absorption est linéaire et débute 15 à 60 minutes après l'administration d'un suppositoire.

La biodisponibilité absolue est en moyenne de 59% (varie de 26% à 93%).

La concentration maximale est d'environ 20 à 30 ng/ml ; le Tmax est d'environ 6 heures.

Les concentrations plasmatiques diminuent moins vite qu'après administration orale car, par voie rectale, l'absorption de l'ondansétron se produit progressivement.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible : 70-76%.

L'ondansétron est métabolisé principalement par voie hépatique. Moins de 5% de la dose résorbée sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

La pharmacocinétique demeure inchangée en cas d'administration réitérée.

### **Populations particulières de patients**

#### **Sexe**

La biodisponibilité absolue n'est pas affectée par le sexe. Les sujets féminins montrent une augmentation légère et cliniquement non significative de la demi-vie en comparaison aux sujets masculins.