



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 juin 2018

ondansétron

ZOPHREN 2 mg/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/5 ml, sirop

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

ZOPHREN 16 mg, suppositoire

B/2 (CIP : 34009 343 880 8 8)

ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé

B/2 (CIP : 34009 361 636 8 3)

B/4 (CIP : 34009 361 638 0 5)

ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé

B/2 (CIP : 34009 361 641 1 6)

B/4 (CIP : 34009 361 620 4 4)

ZOPHREN 4 mg, lyophilisats oraux

B/2 (CIP : 34009 343 944 6 1)

B/4 (CIP : 34009 343 945 2 2)

ZOPHREN 8 mg, lyophilisats oraux

B/2 (CIP : 34009 343 948 1 2)

B/4 (CIP : 34009 343 949 8 0)

Laboratoire SANDOZ SAS

Code ATC	A04AA01 (antiémétique et antinauséeux, antagoniste de la sérotonine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Comprimés à 4 mg et à 8 mg, lyophilisats à 4 mg et à 8 mg, sirop à 4 mg/5 ml : • « 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. Suppositoires à 16 mg : • chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans : 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 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 à partir de 6 mois. • Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à <i>partir de 6 mois</i>. • 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. »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiales des AMM (procédures nationales) : - ZOPHREN 2 mg/ml, solution injectable IV : 05/03/1990 - ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé : 05/03/1990 - ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé : 05/03/1990 - ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop : 20/08/1996 - ZOPHREN 16 mg, suppositoire : 22/09/1997 - ZOPHREN 4 mg, lyophilisats oraux : 14/10/1997 - ZOPHREN 8 mg, lyophilisats oraux : 14/10/1997 Rectificatif le 22/11/2016 : SANDOZ SAS est le nouvel exploitant de ces spécialités (en remplacement de NOVARTIS PHARMA).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament d'exception.
Classification ATC	2017 A Voie digestive et métabolisme A04 Antiémétique et anti nauséeux A04A Antiémétique et anti nauséeux A04AA Antagoniste de la sérotonine A04AA01 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 13/08/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/03/2013, la Commission a considéré que le service médical rendu de ZOPHREN était important dans les indications de l'AMM.

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 **à partir de 6 mois.**
- Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant *à partir de 6 mois.*
- 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.** »

ZOPHREN 4 mg, lyophilisats oraux - ZOPHREN 8 mg, lyophilisats oraux - ZOPHREN 4 mg, comprimé pelliculé - ZOPHREN 8 mg, comprimé pelliculé - ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop :

- « 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 induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte. »

ZOPHREN 16 mg, suppositoire :

- « Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans : 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. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées.

4.1.1 Nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant

Une revue systématique Cochrane¹ a évalué l'efficacité et la tolérance de plusieurs antiémétiques dans la prévention des nausées et vomissements aigus et retardés chez les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie anticancéreuse.

Parmi ces études, trois études ont comparé granisétron et ondansétron en termes de contrôle complet :

- des nausées à la phase aiguë (RR= 1,05, IC95% [0,94 ; 1,17]; 2 études, N=101, I²=0%)
- des vomissements à la phase aiguë (RR = 2,26; IC95% [2,04 ; 2,51], 3 études, N=167, I²=94%),
- des nausées à la phase retardée (RR = 1,13, IC95% [0,93 ; 1,38], 2 études, N=101, I²=84%),
- des vomissements à la phase retardée (RR = 1,13, IC95% [0,98 ; 1,29], 2 études, N=101, I²=70%).

Ces résultats ne permettent pas de conclure à une différence entre ces deux sétrons.

Les auteurs ont indiqué que l'évaluation de l'existence d'une hétérogénéité entre les études n'a pu être correctement explorée ce qui limite l'interprétation des résultats de ces méta-analyses. Ils ont conclu que les données disponibles chez l'enfant étaient limitées pour déterminer le choix du traitement antiémétique optimal.

¹ Phillips RS et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD007786. DOI: 10.1002/14651858.CD007786.pub3.

4.1.2 Nausées et vomissements postopératoires

Une méta-analyse² avait pour objectif de comparer l'efficacité de la dexaméthasone à celle de l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) après une chirurgie par laparoscopie. Au total, 7 études (N=608 patients) ont été incluses. Aucune différence entre ondansétron et dexaméthasone n'a été mise en évidence (RR = 0,91 ; IC95% [0,73 ; 1,13] ; p = 0,39) dans la prévention des NVPO survenant dans les 24h suivant la chirurgie par laparoscopie, sans preuve d'hétérogénéité parmi les études ($I^2 = 0\%$, p = 0,71). Au stade postopératoire précoce (0 à 6h suivant la chirurgie par laparoscopie), l'ondansétron a été plus efficace que la dexaméthasone (RR = 1,71 ; IC95% [1,05 ; 2,77] ; p = 0,03), alors qu'au stade postopératoire retardé (6 à 24h suivant la chirurgie par laparoscopie), la dexaméthasone a été plus efficace sur les NVPO que l'ondansétron (RR = 0,51 ; IC95% [0,27 ; 0,93] ; p = 0,03). Les auteurs ont estimé que ses résultats sont à interpréter avec précaution du fait de limites méthodologiques (notamment, les NVPO étaient définis que dans deux études).

Une méta-analyse³ avait comme objectif d'évaluer l'efficacité de la dexaméthasone et de l'ondansétron dans la prévention des NVPO après chirurgie du strabisme chez les enfants. Au total, 13 études (N= 2 006 patients) ont été incluses. Dans les sept études ayant comparé l'ondansétron (posologie entre 0,1 à 0,2 m/kg) au placebo, l'incidence des NVPO a été plus faible dans le groupe ondansétron (103/277, 37,2%) que dans le groupe placebo (177/270, 65,6%) (RR = 0,58 ; IC95% [0,43 ; 0,79], NNT = 3,52).

Une seule étude a comparé l'ondansétron à la dexaméthasone. Aucune différence n'a été mise en évidence entre ondansétron et dexaméthasone dans les 24h suivant la chirurgie (RR = 0,73 ; IC95% [0,38 ; 1,42] ; p = 0,36).

L'association dexaméthasone + ondansétron a été plus efficace que la dexaméthasone ou l'ondansétron seul pour réduire l'incidence des vomissements postopératoires:

- Une étude a comparé dexaméthasone + ondansétron par rapport à dexaméthasone seule. L'incidence des NVPO a été plus faible avec l'association (6/111, 5,41 %) qu'avec la dexaméthasone seule (19/8, 23,2 %) (RR = 4,29 ; IC95% [1,79 ; 10,26] ; p = 0,001 ; NNT = 5,62).
- Deux études ont comparé dexaméthasone + ondansétron par rapport à ondansétron seul. L'incidence des NVPO a été plus faible avec l'association qu'avec l'ondansétron seul (RR = 3,11 ; IC95% [1,71 ; 5,66] ; p = 0,0002 ; NNT = 5,03).

L'interprétation des résultats doit tenir compte du fait que la puissance est faible (taille d'échantillon faible de plusieurs études) et du fait plusieurs protocoles d'études n'ont pas rapporté correctement la méthode de génération et de dissimulation de la répartition.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

■ Données de suivi de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 01/03/2012 au 28/02/2015. L'exposition cumulée sur la base des chiffres de vente disponibles à la date du 31 décembre 2014, est d'environ à 1 021 123 patients-années.

A la date du 28/02/2015, un total de 5 491 EIG et 16 171 EI ont été rapportés en cumulatif depuis la mise sur le marché de ZOPHREN (20 262 issus de la déclaration spontanée et de la littérature

² Wang XX et al. Dexamethasone versus ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Anesthesiol 2015;15:118. doi: 10.1186/s12871-015-0100-2.

³ Shen YD, Chen CY, Wu CH, Cherng YG, Tam KW. Dexamethasone, ondansetron, and their combination and postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Paediatr Anaesth 2014;24:490-8. doi: 10.1111/pan.12374. Epub 2014 Mar 10.

et 629 issus de la notification sollicitée). Les événements indésirables spontanés les plus représentés ($\geq 4\%$ des EI rapportés) ont concerné les Système Organe Classes suivants :

- troubles généraux et anomalies au site d'injection (16%) : dont inefficacité médicamenteuse, douleurs thoraciques et frissons ;
- affections du système nerveux (14%) dont les vertiges, céphalées et dyskinésie ;
- affections gastro-intestinales (11%) dont nausées, vomissements, et constipations ;
- affections de la peau et du tissu sous cutané (10%) dont érythème, prurit, rash et urticaires ;
- affections respiratoires (5%) dont la dyspnée ;
- Investigations (5%) dont les perturbations du bilan hépatique ;
- lésions, intoxications et complications liées aux procédures (5%) dont l'exposition maternelle pendant la grossesse et fœtale ainsi que l'utilisation hors AMM ;
- affections oculaires (4%) dont vision trouble et altération visuelle ;
- affections cardiaques (4%) dont bradycardie et tachycardie ;
- affections vasculaires (4%) dont l'hypotension et les bouffées congestives ;
- affections psychiatriques (4%) dont l'anxiété, l'état confusionnel et l'agitation.

Au cours de la période couverte par ce PBRER, les actions suivantes ont été mises en œuvre :

En rapport avec l'allongement possible de l'intervalle QTc à l'ECG pouvant être à l'origine de troubles du rythme ventriculaires (torsades de pointes) et de mort subite :

- En juillet 2012 une lettre a été adressée par le laboratoire aux professionnels de santé suite à l'évaluation des résultats d'une étude post-AMM demandée par la FDA ayant évalué l'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QT, les informant de la suppression du schéma posologique à 32 mg par voie IV, et le renforcement de la section mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP.
- En mai 2013, une seconde communication auprès des professionnels de santé a été faite par le laboratoire suite à l'analyse complémentaire des données disponibles ayant démontré l'effet dose/dépendant de l'ondansétron sur l'allongement de l'intervalle QT. Ces conclusions ont entraîné une mise à jour du RCP portant notamment sur les administrations intraveineuses répétées et les administrations réalisées chez les sujets âgés.
- En France, en accord avec l'ANSM, une lettre aux professionnels de santé, a été diffusée en août 2012 sur les restrictions posologiques pour l'administration IV répétée puis en septembre 2013 sur les restrictions chez les sujets âgés ;

En rapport avec le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique :

- En mai 2014, suite aux conclusions du Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC, EMA) une mise à jour des rubriques concernées du RCP a été recommandée concernant le risque de syndrome sérotoninergique.
- En juillet 2014, la FDA (USA) a recommandé la mise à jour des rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, interactions et surdosage » du RCP américain. L'information sur le surdosage concernait les cas rapportés en pédiatrie associés à la prise de l'ondansétron seul. Les modifications de RCP ont été actées en septembre 2014.

■ Données issues de méta-analyses d'études cliniques

Revue Cochrane des antiémétiques dans la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés chez les enfants et les adolescents recevant une chimiothérapie (Phillips RS et al. ,2016) : Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sous antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine ont été les suivants : maux de tête (rapportés dans 10 études à une fréquence comprise entre 2 et 53 %), sédation/somnolence (5 études, 2 à 66 %), douleurs abdominales (6 études, 8 à 20 %), malaises/vertiges (3 études, 1 à 4 %), diarrhée (4 études, 2 à 20 %), constipation (4 études, 5 à 16,7 %), fièvre (3 études, 3 à 17 %), douleurs musculaires (2 études, 4 à 6 %), hypertension (2 études, 2 à 4 %). Les données incluses ne permettent pas de faire de comparaison indirecte ajustée.

Une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés⁴ avait pour objectif de comparer de manière indirecte (méta-analyse en réseau) le risque d'arythmie (critère principal) de différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine (dolasétron, granisétron, ondansétron, palonosétron, tropisétron) seul ou en association à un corticoïde chez des patients recevant une chimiothérapie. Cette méta-analyse a inclus 299 études (N = 58 412 patients). Aucune n'a rapporté d'effets indésirables pour chaque principe actif en comparaison au placebo. La comparaison indirecte ajustée sur le risque d'arythmie (3 études, 627 adultes) et la mortalité (critère secondaire, 8 études, 4 823 adultes) n'a pas mis en évidence de différence entre ces principes actifs. L'intervalle QTc à l'ECG a été davantage prolongée pour l'association dolasétron + dexaméthasone que pour l'association ondansétron + dexaméthasone (4 études, 3 358 enfants et adultes, odds ratio = 2,94, IC95% [2,13 ; 4,17]).

Une méta-analyse d'essais comparatifs randomisés⁵ avait pour objectif de comparer de manière indirecte (méta-analyse en réseau) le profil de tolérance de différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine et leur impact sur l'augmentation du risque d'arythmie chez des patients subissant une chirurgie. Au total, 120 études (N= 27 787 patients) ont été incluses. La comparaison indirecte a inclus 31 essais cliniques randomisés (N = 6 623 patients de tous âges). Un nombre plus élevé de patients sous granisétron + dexaméthasone ont eu une arythmie en comparaison au placebo (OR = 2,96 ; IC95% [1,11 ; 7,94]), à l'ondansétron seul (OR = 3,23 ; IC95% [1,17 ; 8,95]), au dolasétron seul (OR = 4,37 ; IC95% [1,51 ; 12,62]), au tropisétron seul (OR = 3,27 ; IC95% [1,02 ; 10,43]) et à l'ondansétron + dexaméthasone (OR = 5,75, IC95% [1,71 ; 19,34]). Mais, parmi ces études, 21 ont été exclues en raison de l'absence d'événement rapporté. De plus, la majorité des études incluses ont un risque de biais classé comme élevé ou incertain.

► Plan de gestion de risques Européen (version 5.1) de ZOPHREN

Les risques identifiés importants sont :

- Hypotension profonde et perte de connaissance quand utilisé avec du chlorhydrate d'apomorphine.
- Hypersensibilité.
- Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes.

Les risques potentiels importants identifiés sont :

- Manifestations cutanées incluant nécrolyse épidermique toxique : syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell.
- Syndrome sérotoninergique.
- Événements indésirables à la naissance après utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse.
- Réduction de la clairance plasmatique totale et augmentation de la demi-vie plasmatique chez des patients avec insuffisance hépatique.
- Occlusion intestinale chez des patients avec une motilité intestinale altérée.
- Événements indésirables chez des nouveaux nés dus à l'utilisation d'ondansétron pendant l'allaitement.

Les Informations manquantes concernent la sécurité d'emploi chez la femme enceinte.

Aucune action de minimisation du risque n'est requise pour ZOPHREN, ces risques identifiés faisant l'objet d'une surveillance dite de routine.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées. Elles sont présentées en annexe.

⁴ Tricco AC et al. Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med 2016 23;14:216. doi: 10.1186/s12916-016-0761-9.

⁵ Tricco AC, et al. Comparative safety of serotonin (5-HT₃) receptor antagonists in patients undergoing surgery: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. 2015;13:142. doi: 10.1186/s12916-015-0379-3.

► Au total, de nouveaux signaux de pharmacovigilance ont été mis en évidence depuis le précédent examen, notamment l'allongement de l'intervalle QT, la nécrose toxi-épidermique et le syndrome sérotoninergique.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance des spécialités à base d'ondansétron.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de ZOPHREN est estimé à 4 550.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, la radiothérapie ou postopératoires et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/03/2013, 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 06/03/2013 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 l'ondansétron dans les indications de l'AMM reste important.

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

► Ces spécialités sont des traitements de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, 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.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

PRINCIPALES MODIFICATIONS DU RCP depuis le précédent examen par la Commission

ZOPHREN 4 mg et 8 mg, comprimé pelliculé

RCP en vigueur au 20/09/2011 (Rectificatif du 20/11/2007)	RCP en vigueur au 21/09/2016 (Rectificatif du 10/05/2016)	Date modification
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] 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.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] 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 ans. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 08/07/2015
4.2. Posologie et mode d'administration Adultes à partir de 15 ans 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. Pour la prévention et le traitement des nausées et 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 pourront être utilisées d'emblée. Enfants de plus de 2 ans La dose initiale est de 5 mg/m² administrées en I.V. lente juste avant la	4.2. Posologie et mode d'administration Voie orale Adultes <i>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie</i> La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie. Pour la prévention et le traitement des nausées et 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 (utilisation de substances 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 par voie orale ou injectable pourront être utilisées d'emblée. Population pédiatrique [...] <i>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à</i>	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 19/12/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015 Rectificatif du 10/05/2016

chimiothérapie.

Pour la prévention et le traitement des nausées ou des vomissements retardés, la dose est de 4 mg administrée par voie orale pour les enfants de 10 à 25 kg et de 8 mg pour les enfants de plus de 25 kg, à renouveler, si nécessaire, toutes les 12 heures sur une durée maximale de 5 jours.

[...]

partir de 6 ans et les adolescents

La dose peut être calculée à partir de la surface corporelle (Body Surface Area BSA) ou du 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 : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m², n'excédant pas 8 mg. Un relais par voie 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

Dose calculée à partir du poids : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

Zophren 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 voie 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

Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants 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. Dans cette indication, la forme injectable est recommandée.

Patients âgés

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que

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.	chez l'adulte. Insuffisants rénaux Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.	
4.3. Contre-indications Allergie à l'un des composants.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients du comprimé. Utilisation concomitante d'apomorphine (voir rubrique 4.5). La prise de comprimés est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 12/03/2015
4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Mises en garde [...] En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. La prise de comprimé 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 [...] 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	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

Précautions d'emploi 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). [...]	cliniquement justifiée, une surveillance appropriée du patient est recommandée. Les manifestations cutanées évoquant une nécrolyse épidermique toxique imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement. 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/m² 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). 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). [...] 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).	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	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), d'antibiotiques (comme l'érythromycine), de kétoconazole, d'antiarythmiques (tel que l'amiodarone) et de 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	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 12/03/2015 Rectificatif du 08/07/2015

	médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS et IRSNa) (voir rubrique 4.4). + Apomorphine Sur la base de cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron est administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'utilisation concomitante avec l'apomorphine est contre-indiquée. + Tramadol Des données issues de petites études indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique du tramadol.	
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 ($< 1/10\ 000$) y compris les cas isolés. 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. <u>Affections du système nerveux</u> [...] Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés. Des cas de vertiges au cours des injections IV rapides ont été signalés. <u>Affections oculaires</u> Des cas de troubles visuels transitoires au cours des injections IV ont été signalés. Cécité transitoire principalement lors de l'administration d'ondansétron par voie injectable. <u>Affections cardiaques</u>	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. <u>Affections du système nerveux</u> [...] Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes). Des cas de vertiges principalement au cours des injections IV rapides ont été signalés. <u>Affections oculaires</u> 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. <u>Affections cardiaques</u> [...]	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

[...] Modification transitoire de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QT ; principalement au cours des injections IV. <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques (1) (1) observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine. <u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : Réactions au point d'injection ou le long de la veine perfusée (érythème, urticaire, prurit, douleur). Rare : veinites.	Rare : allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes). <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques. Ces évènements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine. <u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> Très rare : des manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été rarement observées avec l'ondansétron. <u>Population pédiatrique</u> Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.	
4.9. Surdosage Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans le paragraphe : Effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.	4.9. Surdosage <u>Signes et symptômes</u> 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. <u>Population pédiatrique</u> Des cas compatibles avec un syndrome sérotoninergique ont été rapportés dans la population pédiatrique suite à un surdosage accidentel en ondansétron par voie orale (ingestion estimée supérieure à 4 mg/kg) chez des nourrissons et des enfants âgés de 12 mois à 2 ans. <u>Traitement</u> Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction de l'état clinique ou des recommandations des centres antipoison, lorsqu'elles sont disponibles.	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 10/05/2016
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	Rectificatif du

5.1. Propriétés pharmacodynamiques	5.1. Propriétés pharmacodynamiques Etudes cliniques Allongement de l'intervalle QT Une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée versus contrôle positif (moxifloxacin) 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/m² 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/m² 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/m² associé à 2-4 mg de dexaméthasone par voie orale, • 71 % des patients lorsque l'ondansétron était administré en sirop à une dose de	23/05/2012 Rectificatif du 19/12/2012
---	--	---

	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 $\geq$ 44 semaines, poids $\geq$ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale et avaient un statut ASA $\leq$ 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 CR = pas d'épisodes émétiques, de traitement de secours ou sortie d'étude.	
--	--	--

ZOPHREN 4 mg/5 ml, sirop

RCP en vigueur au 20/09/2011 (Rectificatif du 20/11/2007)	RCP en vigueur au 21/09/2016 (Rectificatif du 10/05/2016)	Date modification
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] 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.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] 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 induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 08/07/2015
4.2. Posologie et mode d'administration [...] Adultes à partir de 15 ans 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. [...] Enfants <u>Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques (à partir de 6 mois)</u> Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m², une dose IV initiale de 5 mg/m² 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	4.2. Posologie et mode d'administration Adultes <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique ou la radiothérapie</u> La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie. [...] Dans certaines circonstances (utilisation de substances 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 par voie orale ou injectable pourront être utilisées d'emblée. 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 (dissout dans un verre d'eau) et sirop sont donc recommandées. <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de 6 mois et les adolescents</u> <u>La dose pour les nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques peut être calculée à partir de la surface corporelle (Body</u>	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 19/12/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015 Rectificatif du 10/05/2016

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 inférieure à 0,6 et 1,2 m², l'ondansétron est administré en une dose IV unique de 5 mg/m² 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 m², 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.

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

Surface Area BSA) ou du 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 : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m², n'excédant pas 8 mg. Un relais par voie 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

Dose calculée à partir du poids : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 0,15 mg/kg, n'excédant pas 8 mg. Deux doses intraveineuses supplémentaires pourront ensuite être administrées à intervalles de 4 heures.

Un relais par voie 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

Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants 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. Dans cette indication, la forme injectable est recommandée.

donc recommandées. <u>Patients âgés</u> Cheez 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.	<u>Patients âgés</u> Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que chez l'adulte. <u>Insuffisants rénaux</u> Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.	
4.3. Contre-indications Allergie à l'un des composants.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante d'apomorphine (voir rubrique 4.5).	Rectificatif du 04/02/2010 Rectificatif du 12/03/2015
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> Ce médicament contient du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare). En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer un effet laxatif modéré. Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool) inférieures à 100 mg par dose (3 mg pour 5 ml de sirop). 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.	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

<u>Précautions d'emploi</u> [...] 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). [...]	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 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. Les manifestations cutanées évoquant une nécrolyse épidermique toxique imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement. 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. <i>Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques</i> 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/m² 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). <u>Précautions d'emploi</u> [...] 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). [...]	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du

		12/03/2015 Rectificatif du 08/07/2015
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 ($< 1/10\ 000$) y compris les cas isolés. 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. <u>Affections du système nerveux</u> [...] Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés. [...] <u>Affections oculaires</u> Des cas de troubles visuels transitoires au cours des injections IV ont été signalés. Cécité transitoire principalement lors de l'administration d'ondansétron par voie injectable. <u>Affections cardiaques</u> Modification transitoire de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QT, principalement au cours des injections IV. <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques (1). (1) observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.	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. <u>Affections du système nerveux</u> [...] Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes). [...] <u>Affections oculaires</u> 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. <u>Affections cardiaques</u> Rare : allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes). <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques. Ces événements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

	cisplatine. Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés Très rare : des manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été très rarement observées avec l'ondansétron. Population pédiatrique Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.	
4.9. Surdosage Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans le paragraphe Effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.	4.9. Surdosage (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 10/05/2016
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...]	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...] Etudes cliniques Allongement de l'intervalle QT ((mêmes modifications que pour les comprimés) 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/m² 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/m² intraveineux + 4 mg d'ondansétron oral) et 41 % (0,45 mg/kg intraveineux + placebo	Rectificatif du 23/05/2012 Rectificatif du 19/12/2012

	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/m² 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 CR = pas d'épisodes émétiques, de traitement de secours ou sortie d'étude.	
--	---	--

ZOPHREN 16 mg, suppositoire

RCP en vigueur au 20/09/2011 (Rectificatif du 20/11/2007)	RCP en vigueur au 21/09/2016 (Rectificatif du 10/05/2016)	Date modification
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques 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.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 15 ans Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement émétisante dans les cas où la voie orale n'est pas adaptée.	Rectificatif du 08/07/2015
4.2. Posologie et mode d'administration Adultes à partir de 15 ans [...] 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.	4.2. Posologie et mode d'administration Adultes et adolescents à partir de 15 ans [...] Dans certaines circonstances (utilisation de substances 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. Insuffisants rénaux Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.	Rectificatif du 08/07/2015 Rectificatif du 10/05/2016
4.3. Contre-indications Allergie à l'un des composants.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients du suppositoire. Utilisation concomitante d'apomorphine (voir rubrique 4.5).	Rectificatif du 24/05/2012 Rectificatif du 12/03/2015
4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi Mises en garde	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales 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	Rectificatif du 24/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

Précautions d'emploi 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).	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 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. Les manifestations cutanées évoquant une nécrolyse épidermique toxique imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement. 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).	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 24/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 12/03/2015 Rectificatif du

		08/07/2015
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 ($< 1/10\ 000$) y compris les cas isolés. 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. <u>Affections du système nerveux</u> Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés. <u>Affections oculaires</u> Des cas de troubles visuels transitoires au cours des injections IV ont été signalés. Cécité transitoire principalement lors de l'administration d'ondansétron par voie injectable. <u>Affections cardiaques</u> [...] <u>Modification transitoire de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QT, principalement au cours des injections IV.</u> <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques (1). (1) observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.	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 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. <u>Affections du système nerveux</u> Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes). <u>Affections oculaires</u> 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. <u>Affections cardiaques</u> [...] Rare : allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes). <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques. Ces évènements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine. <u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> Très rare : des manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique	Rectificatif du 24/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

	toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été très rarement observées avec l'ondansétron. Population pédiatrique Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.	
4.9. Surdosage Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans le paragraphe : Effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.	4.9. Surdosage (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 24/05/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 10/05/2016
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Etudes cliniques Allongement de l'intervalle QT ((mêmes modifications que pour les comprimés))	Rectificatif du 19/12/2012

ZOPHREN 4 mg et 8 mg, lyophilisat oral

RCP en vigueur au 20/09/2011 (Rectificatif du 20/11/2007)	RCP en vigueur au 21/09/2016 (Rectificatif du 10/05/2016)	Date modification
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] 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.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] 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 induits par la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 08/07/2015
4.2. Posologie et mode d'administration [...] Adultes à partir de 15 ans 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. 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. Enfants <u>Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques (à partir de 6 mois)</u>	4.2. Posologie et mode d'administration [...] Adultes <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie</u> La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée 2 heures avant la chimiothérapie moyennement émétisante ou la radiothérapie. Pour la prévention et le traitement des nausées et 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 (utilisation de substances 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 par voie orale ou injectable pourront être utilisées d'emblée. Population pédiatrique [...] <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de</u>	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 19/12/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015 Rectificatif du 10/05/2016

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m², une dose IV initiale de 5 mg/m² 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 m², l'ondansétron est administré en une dose IV unique de 5 mg/m² 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 m², 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.

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

6 mois et les adolescents

La dose peut être calculée à partir de la surface corporelle (Body Surface Area BSA) ou du 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 : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m², n'excédant pas 8 mg. Un relais par voie 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

Dose calculée à partir du poids : Initiation par voie IV puis relais par voie orale :

Zophren 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 voie 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

Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants 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. Dans cette indication, la forme injectable est recommandée.

Patients âgés

Chez les patients âgés de 65 ans et plus, les posologies recommandées sont les mêmes que celles recommandées chez l'adulte.

été réalisée, c'est pourquoi une injection IV lente est recommandée. [...] 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 rénaux Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.	
4.3. Contre-indications Allergie à l'un des composants. Phénylcétonurie (présence d'aspartam).	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients du lyophilisat. Utilisation concomitante d'apomorphine (voir rubrique 4.5). En raison de la présence d'aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 12/03/2015
4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Mises en garde	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales 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. Les manifestations cutanées évoquant une nécrolyse épidermique toxique imposent	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

Précautions d'emploi 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). [...]	l'arrêt immédiat et définitif du traitement. 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/m² 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). 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). [...] Ce médicament contient du « Parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool) inférieures à 100 mg par lyophilisat oral.	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 12/03/2015 Rectificatif du 08/07/2015
4.8. Effets indésirables Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000) y compris les cas isolés.	4.8. Effets indésirables Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe-organe et par fréquence. Les fréquences sont définies en : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). 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	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

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 nerveux

[...]

Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des 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 ont été signalés.

Cécité transitoire principalement lors de l'administration d'ondansétron par voie injectable.

Affections cardiaques

[...]

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

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques (1)

(1) observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant 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.

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 nerveux

[...]

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

Des cas de vertiges principalement 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

[...]

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

Affections hépatobiliaires

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare : des manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été rarement observées avec l'ondansétron.

Population pédiatrique

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

4.9. Surdosage Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans le <u>paragraphe : Effets indésirables</u>. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.	4.9. Surdosage (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 10/05/2016
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...]	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...] <u>Etudes cliniques</u> Allongement de l'intervalle QT ((mêmes modifications que pour les comprimés) <u>Population pédiatrique</u> 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/m² 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/m² 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/m² 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	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 19/12/2012

	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 $\geq$ 44 semaines, poids $\geq$ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale et avaient un statut ASA $\leq$ 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 CR = pas d'épisodes émétiques, de traitement de secours ou sortie d'étude.	
--	---	--

ZOPHREN 2 mg/ml, solution injectable en ampoule (IV)

RCP en vigueur au 20/09/2011 (Rectificatif du 20/11/2007)	RCP en vigueur au 21/09/2016 (Rectificatif du 10/05/2016)	Date modification
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'enfant. Traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant. Traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte. Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] 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 induits par la chimiothérapie cytotoxique chez l'enfant à partir de 6 mois. Traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte. Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'enfant à partir de 1 mois.	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 08/07/2015
4.2. Posologie et mode d'administration Adultes à partir de 15 ans <u>Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques</u> La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée, soit en IV 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 IV lente sur plus de 15 minutes avant le début du traitement cytotoxique, ou 8 mg en IV 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 IV lente à 4 heures d'intervalle) et/ou une association à une corticothérapie pourront être utilisées d'emblée.	4.2. Posologie et mode d'administration Adultes <u>Nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique ou la radiothérapie</u> La dose initiale habituelle est de 8 mg administrée en IV lente (sur une durée d'au moins 30 secondes) 30 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. Dans certaines circonstances (utilisation de substances 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 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 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 avant le début du traitement cytotoxique. Cette dose peut être suivie par 2 injections supplémentaires de 8 mg en IV lente (d'au moins 30 secondes) à 4 heures d'intervalle. Les doses IV supérieures à 8 mg jusqu'à la dose maximale de 16 mg en IV, doivent	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 19/12/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 27/10/2015 Rectificatif du 10/05/2016

<u>Nausées et vomissements post-opératoires</u> 4 mg en IV lente. <u>Enfants</u> <u>Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques (à partir de 6 mois)</u> Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m², une dose IV initiale de 5 mg/m² 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 m², l'ondansétron est administré en une dose IV unique de 5 mg/m² 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 m², 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.	être diluées dans 50 à 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou toute autre solution compatible (voir « <i>Compatibilité avec les liquides de perfusion</i> ») et administrée en perfusion d'au moins 15 minutes. Les doses IV inférieures ou égales à 8 mg ne nécessitent pas d'être diluées et peuvent être administrées en IV lente sur plus de 30 secondes. 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). <u>Nausées et vomissements post-opératoires</u> La dose est de 4 mg administrée en IV lente (d'au moins 30 secondes). <u>Population pédiatrique</u> <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique chez les enfants à partir de 6 mois et les adolescents</u> La dose peut être calculée à partir de la surface corporelle (Body Surface Area BSA) ou du 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). Zophren injectable doit être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou dans tout autre liquide de perfusion compatible et administré en perfusion intraveineuse pendant au moins 15 minutes. 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. <u>Dose calculée à partir de la surface corporelle</u> : Initiation par voie IV puis relais par voie orale : Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose intraveineuse unique de 5 mg/m² n'excédant pas 8 mg. Un relais par voie 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. <u>Tableau 1</u> : Dose calculée à partir de la surface corporelle pour les chimiothérapies – Enfants âgés de plus de 6 mois et adolescents. <u>Dose calculée à partir du poids</u> : Initiation par voie IV puis relais par voie orale : Zophren doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose	
--	---	--

<u>Nausées et vomissements post-opératoires (à partir de 1 mois)</u> Pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, l'ondansétron peut être administré par injection IV lente à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg, que ce soit avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie, ou après l'opération chirurgicale. <u>Patients âgés</u> 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.	intraveineuse unique de 0,15 mg/kg, n'excédant pas 8 mg. Deux doses intraveineuses supplémentaires pourront ensuite être administrées à intervalles de 4 heures. Un relais par voie 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 <u>Nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants à partir de 1 mois et les adolescents</u> Pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique de Zophren peut être administrée par injection IV lente (pendant au moins 30 secondes) à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg, que ce soit avant, pendant ou après l'induction de l'anesthésie. Pour le traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez les enfants ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, une dose unique de Zophren peut être administrée par injection IV lente (pendant au moins 30 secondes) à la dose de 0,1 mg/kg jusqu'à un maximum de 4 mg. Il n'existe 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. <u>Patients âgés</u> <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie</u> Toutes les injections intraveineuses doivent être diluées dans 50 à 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou toute autre solution compatible (voir « Compatibilité avec les liquides de perfusion ») et administrées en perfusion d'au moins 15 minutes à au moins 4 heures d'intervalle. Chez les patients âgés de 65 à 74 ans, les posologies recommandées sont les mêmes que celles de l'adulte. La dose initiale administrée en perfusion d'au moins 15 minutes est de 8 à 16 mg. Elle peut être suivie de 2 doses de 8 mg administrées en perfusion d'au moins 15 minutes et administrées à au moins 4 heures d'intervalle. Chez les patients de 75 ans et plus, la dose intraveineuse initiale de Zophren ne doit pas dépasser 8 mg administrée en perfusion d'au moins 15 minutes. Elle peut être suivie par deux autres injections intraveineuses de 8 mg en perfusion d'au moins	
---	---	--

<u>Insuffisants hépatiques</u> Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg chez ces patients.	15 minutes administrées à au moins 4 heures d'intervalle (voir rubrique 5.2). <u>Nausées et vomissements postopératoires</u> Les données sur l'utilisation de Zophren chez le sujet âgé sont limitées. <u>Insuffisants hépatiques</u> Il est recommandé de ne pas dépasser une dose totale journalière de 8 mg par voie IV chez ces patients. <u>Insuffisants rénaux</u> Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie journalière, la fréquence d'administration ou la voie d'administration chez ces patients.	
4.3. Contre-indications Allergie à l'un des composants.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à l'ondansétron ou à l'un des excipients de la solution injectable. Utilisation concomitante d'apomorphine (voir rubrique 4.5).	Rectificatif du 12/03/2015
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u>	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> 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	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

Précautions d'emploi 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	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 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. Les manifestations cutanées évoquant une nécrolyse épidermique toxique imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement. 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/m² 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). 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, surveiller attentivement le transit des patients en cours de traitement (voir rubrique 4.8). Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 3,52 mg de sodium par ml de solution injectable. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé	
--	--	--

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). En cas de régime désodé ou hyposodé, tenir compte de la teneur en sodium, soit 9 mg de chlorure de sodium par ml.	strict.	
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Sans objet.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 12/03/2015 Rectificatif du 08/07/2015
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 ($< 1/10\ 000$) y compris les cas isolés. 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. <u>Affections du système nerveux</u> [...] Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés. [...] <u>Affections oculaires</u> Des cas de troubles visuels transitoires au cours des injections IV ont été signalés.	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. <u>Affections du système nerveux</u> [...] Des cas de syndromes extra-pyramidaux, tels que des crises oculogyres, des dystonies, des dyskinésies, ainsi que des convulsions ont été signalés (observés sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes). [...] <u>Affections oculaires</u> 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.	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 08/07/2015

Cécité transitoire principalement lors de l'administration d'ondansétron par voie injectable. <u>Affections cardiaques</u> [...] Modification transitoire de l'ECC incluant un allongement de l'intervalle QT, principalement au cours des injections IV. <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques (1). (1) observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie comprenant du cisplatine.	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. <u>Affections cardiaques</u> [...] Rare : allongement de l'intervalle QT (incluant des torsades de pointes). <u>Affections hépatobiliaires</u> Peu fréquent : Anomalies biologiques hépatiques. Ces évènements ont été observés fréquemment chez les patients recevant une chimiothérapie avec du cisplatine. <u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u> Très rare : des manifestations cutanées de type nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été très rarement observées avec l'ondansétron. <u>Population pédiatrique</u> Le profil d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez l'adulte.	
4.9. Surdosage Un surdosage en ondansétron peut entraîner les effets indésirables déjà mentionnés dans le paragraphe Effets indésirables. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage, seule une thérapeutique symptomatique appropriée sera instaurée.	4.9. Surdosage (modifications identiques à celles pour les comprimés)	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 23/09/2013 Rectificatif du 10/05/2016
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...]	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...] <u>Etudes cliniques</u> Allongement de l'intervalle QT (mêmes modifications que pour les comprimés) <u>Population pédiatrique</u> Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des épisodes émétiques et des	Rectificatif du 21/06/2012 Rectificatif du 19/12/2012

	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/m² 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/m² 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/m² 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 $\geq$ 44 semaines, poids $\geq$ 3 kg). Les sujets inclus devaient subir une intervention chirurgicale programmée, sous anesthésie générale et avaient un statut ASA $\leq$ 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 CR = pas d'épisodes émétiques, de traitement de secours ou sortie d'étude.	
--	---	--