

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SETOFILM 4 mg, film orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque film contient 4 mg d'ondansétron (base).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Film orodispersible.

Blanc, rectangulaire (taille 3 cm²), film orodispersible.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes

- Prévention des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie moyennement émétisante.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie moyennement à hautement émétisante.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus et retardés induits par la radiothérapie hautement émétisante.
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO).

Population pédiatrique

- Prise en charge des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez l'enfant âgé de 6 mois et plus (? 6 mois).
- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) chez l'enfant de 4 ans et plus (? 4 ans).

4.2. Posologie et mode d'administration

SETOFILM est destiné uniquement à la voie orale. Se référer aux RCP correspondants pour les formes pharmaceutiques d'ondansétron destinées à une autre voie.

SETOFILM peut être recommandé en cas de risque accru de fausse route. Il peut être utile pour les patients ayant des difficultés à avaler tels que l'enfant ou le sujet âgé.

Mode d'administration

- SETOFILM, film orodispersible doit être retiré de son sachet individuel en prenant soin de ne pas endommager le film.
- Ouvrir le sachet en suivant les traits indiqués et extraire le film doucement. Ne pas couper le sachet. Avant la prise, vérifier que le film n'est pas endommagé, seuls les films en bon état doivent être utilisés. Les patients doivent vérifier que leur bouche est vide et que leurs doigts sont secs avant de placer SETOFILM, film orodispersible sur la langue.
- Le film doit se désintégrer sur la langue sans eau en quelques secondes (dans la salive qui peut ensuite être avalée).

Posologie

4.2.1 - Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie (NVCI/NVRI)

Adultes

Le potentiel émétique des traitements anticancéreux varie selon les posologies et les associations de protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie utilisés. Le choix du schéma posologique devra être déterminé selon l'intensité du risque émétique.

Chimiothérapie et radiothérapie émétisantes

L'ondansétron peut être administré par voie rectale, orale, intraveineuse ou intramusculaire.

SETOFILM est une spécialité destinée à la voie orale. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg 1 à 2 heures avant le traitement, suivi de 8 mg par voie orale 12 heures après.

Pour prévenir les vomissements prolongés ou retardés, se produisant après les 24 premières heures, la prise orale de SETOFILM doit être poursuivie, jusqu'à 5 jours après le traitement. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg, 2 fois par jour.

Chimiothérapie hautement émétisante (i.e. forte dose de cisplatine)

L'ondansétron peut être administré par voie orale, rectale, intraveineuse ou intramusculaire.

SETOFILM est une spécialité destinée à la voie orale. La posologie recommandée par voie orale est de 24 mg prise avec une dose de 12 mg de phosphate de sodium de dexaméthasone 1 à 2 heures avant le traitement.

Pour prévenir les vomissements prolongés ou retardés, se produisant après les 24 premières heures, la prise orale de SETOFILM doit être poursuivie, jusqu'à 5 jours après le traitement. La posologie recommandée par voie orale est de 8 mg, 2 fois par jour.

Population pédiatrique

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVCI)

La dose pour les NVCI peut être calculée à partir de la surface corporelle (SC) ou du poids ? voir le tableau 1 ci-dessous. 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 l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements retardés ou prolongés induits par les traitements cytotoxiques (NVCI) ou sur l'utilisation de l'ondansétron pour les nausées et vomissements induits par la radiothérapie (NVRI) chez l'enfant.

L'ondansétron doit être administré immédiatement avant la chimiothérapie en une dose I.V. unique. La dose I.V. unique ne doit pas excéder 8 mg.

Un relais par la forme orale peut débuter douze heures plus tard et pourra être poursuivi pendant 5 jours. Voir le tableau 1 ci-dessous.

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

Tableau 1 : Calcul de la posologie basé sur la SC et le poids pour la chimiothérapie

SC	Jour 1 ^{a,b}	Jour 2-6 ^b
< 0,6m ²	5 mg/m ² I.V.* puis 2 mg** par voie orale après 12 heures	2 mg** par voie orale toutes les 12 heures
? 0,6 m ²	5 mg/m ² I.V.* puis 4 mg par voie orale après 12 heures	4 mg par voie orale toutes les 12 heures
Poids	Jour 1 ^{a,b}	Jour 2-6 ^b
?10 kg	Jusqu'à 3 doses I.V.* à 0,15 mg/kg à 4 heures d'intervalle	2 mg** par voie orale toutes les 12 heures
>10 kg	Jusqu'à 3 doses I.V.* à 0,15 mg/kg à 4 heures d'intervalle	4 mg par voie orale toutes les 12 heures

^a La dose I.V. ne doit pas dépasser 8 mg.

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

*SETOFILM existe uniquement sous une forme orale, il n'est pas disponible sous une forme intraveineuse.

**SETOFILM existe uniquement en films de 4 et 8 mg. Il n'est pas possible de couper le film pour obtenir un dosage équivalent à 2 mg.

Patients âgés

L'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans et aucune modification de posologie, de fréquence ou de voie d'administration n'est requise.

Les prescripteurs doivent tenir compte des recommandations et de la pratique actuelle lorsqu'ils prescrivent l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements retardés associés à la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte, l'adolescent ou l'enfant.

4.2.2 ? Prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO)

Adultes

Prévention des nausées et vomissements post-opératoires

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

Alternativement, 8 mg peuvent être administrés une heure avant l'anesthésie suivis de deux autres prises de 8 mg, à huit heures d'intervalle.

Traitement des nausées et vomissements post-opératoires

Pour le traitement des nausées et vomissements post-opératoires avérés, l'administration intraveineuse ou intramusculaire est recommandée.

Population pédiatrique

Nausées et vomissements post-opératoires

Pour la prévention et le traitement des NVPO, une injection intraveineuse lente est recommandée.

Alternativement, chez les enfants de poids égal ou supérieur à 40 kg, une dose orale de 4 mg de SETOFILM peut être utilisée une heure avant l'anesthésie, suivis d'une autre prise de 4 mg 12 heures après.

Aucune donnée relative à l'utilisation de l'ondansétron dans le traitement des NVPO chez les enfants de moins de 2 ans n'est disponible.

Patients âgés

L'expérience de l'utilisation de l'ondansétron dans la prévention et le traitement des NVPO chez les sujets âgés est limitée. Cependant l'ondansétron est bien toléré chez les patients de plus de 65 ans recevant une chimiothérapie.

Populations particulières ? toutes indications

Patients présentant une altération de la fonction rénale

Aucune modification de la posologie quotidienne, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est requise.

Patients présentant une altération de la fonction hépatique

La clairance de l'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les sujets avec une altération modérée ou sévère de la fonction hépatique. Chez ces patients, une dose totale quotidienne de 8 mg ne doit pas être dépassée.

Patients métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine

La demi-vie d'élimination de l'ondansétron n'est pas modifiée chez les patients classés comme métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine. En conséquence, pour ces patients, les niveaux d'exposition au médicament après des doses répétées en seront pas différents de ceux observés pour la population générale. Aucun changement dans la posologie quotidienne ou la fréquence d'administration n'est requis.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃ (par exemple granisétron, dolasétron).
- Basés sur des cas rapportés d'hypotension artérielle profonde et de perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec du chlorhydrate d'apomorphine, la prise concomitante d'apomorphine est contre-indiquée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui ont manifesté une hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs du récepteur 5-HT₃. Les événements respiratoires doivent être traités de façon symptomatique et les cliniciens doivent y porter une attention particulière car pouvant constituer des signes précurseurs de réactions d'hypersensibilité.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir rubrique 5.1). De plus, des cas de torsades de pointe chez des patients traités par ondansétron ont été rapportés après commercialisation. L'ondansétron doit être évité chez les patients porteurs du syndrome congénital du QT long. L'ondansétron doit être administré avec précaution chez les patients qui ont développé ou sont susceptibles de développer une prolongation de l'intervalle QTc parmi lesquels ceux présentant des troubles électrolytiques, une insuffisance cardiaque congestive, des brady-arythmies ou les patients prenant d'autres médicaments qui entraînent une prolongation de l'intervalle QT ou des troubles électrolytiques. Une hypokaliémie et une

hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'ondansétron.

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

Ont été rapportés après commercialisation, des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique, un état grave potentiellement fatal (voir rubrique 4.5) (incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux), consécutif à l'utilisation concomitante de l'ondansétron avec la buprénorphine/les opioïdes ou d'autres médicaments sérotoninergiques (incluant les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs tricycliques, 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 un traitement concomitant par ondansétron et la buprénorphine/les opioïdes ou d'autres médicaments sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, une surveillance adéquate du patient est conseillée particulièrement durant l'initiation du traitement et les augmentations de doses.

Si un syndrome sérotoninergique est suspecté, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement doit être envisagé selon la sévérité des symptômes.

L'ondansétron pouvant ralentir le transit intestinal, les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent par conséquent être surveillés après l'administration.

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.

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques recevant de l'ondansétron avec des agents de chimiothérapie hépatotoxiques doivent être étroitement surveillés en raison des risques d'altération de la fonction hépatique.

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

En calculant la dose en mg/kg et lors de l'administration de trois 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).

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

Apomorphine : Basés sur des cas rapportés d'hypotension artérielle profonde et de perte de conscience lors de l'administration d'ondansétron avec le chlorhydrate d'apomorphine, la prise concomitante d'apomorphine est contre-indiquée.

Il n'y a aucune preuve que l'ondansétron induise ou inhibe le métabolisme d'autres médicaments fréquemment coadministrés. Des études spécifiques montrent que l'ondansétron n'interagit pas avec l'alcool, le témazépam, le furosémide, l'alfentanil, le tramadol, la morphine, la lignocaine, le thiopental et le propofol.

L'ondansétron est métabolisé par de nombreuses enzymes hépatiques du cytochrome P-450 : CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. Du fait de la capacité de nombreuses enzymes à métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou l'activité réduite d'une de ces enzymes (par exemple le déficit

congénital en CYP2D6) est normalement compensée par les autres enzymes et il n'en résulte qu'une modification mineure ou non significative de la clairance de l'ondansétron ou de la dose requise.

Ont été rapportés après commercialisation, des cas de patients présentant un syndrome sérotoninergique, un état grave potentiellement fatal (incluant une altération de l'état mental, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux), consécutif à l'utilisation concomitante de l'ondansétron et de la buprénorphine/des opioïdes ou d'autres médicaments sérotoninergiques (comme les inhibiteurs de la MAO, les antidépresseurs tricycliques, les ISRS et les IRSNa) (voir rubrique 4.4).

Phénytoïne, carbamazépine et rifampicine : Chez les patients traités avec des inducteurs puissants du CYP3A4, la clairance orale de l'ondansétron a été augmentée et les concentrations sanguines d'ondansétron ont diminué.

Tramadol : Des données issues d'études de faible effectif indiquent que l'ondansétron réduirait l'effet analgésique du tramadol.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Sur la base de l'expérience acquise en matière d'études épidémiologiques chez l'Homme, l'ondansétron est présumé provoquer des malformations orofaciales au cours du premier trimestre de la grossesse.

Dans le cadre d'une étude de cohorte comprenant 1,8 million de grossesses, l'utilisation d'ondansétron pendant le premier trimestre a été associée à un risque accru de fentes labiales (3 cas supplémentaires pour 10 000 femmes traitées ; risque relatif ajusté, 1,24, (IC 95 % : 1,03-1,48)).

Les études épidémiologiques disponibles sur les malformations cardiaques révèlent des résultats contradictoires. Les études sur des animaux n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction.

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

Allaitement

Des tests ont montré que l'ondansétron passait dans le lait des animaux qui allaitent.

Il est donc recommandé que les mères prenant de l'ondansétron n'allaitent pas leur bébé.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur les effets de l'ondansétron sur la fertilité humaine.

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

L'ondansétron a peu ou pas d'influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Selon les résultats des tests psychomoteurs, l'ondansétron n'altère pas la performance et n'entraîne pas de sédation. Aucun effet préjudiciable sur ces activités n'est attendu compte-tenu de la pharmacologie de l'ondansétron.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme : 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 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 en fonction des indications thérapeutiques et des formes pharmaceutiques.

Affections du système immunitaire

Rare : réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, incluant des réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Peu fréquent : des convulsions, des troubles du mouvement y compris des syndromes extrapyramidaux tels que des dystonies, des crises oculogyres et des dyskinésies ont été observées sans preuve définitive de séquelles cliniques persistantes.

Rare : étourdissements pendant l'administration intraveineuse rapide.

Affections de la vision

Rare : troubles visuels transitoires (par exemple vision trouble) principalement lors de l'administration par voie intraveineuse.

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

Affections cardiaques

Peu fréquent : troubles du rythme, douleur thoracique avec ou sans décalage du segment ST, bradycardie.

Rare : allongement de l'intervalle QTc (incluant torsades de pointe).

Fréquence indéterminée : ischémie myocardique (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Fréquent : bouffées de chaleur.

Peu fréquent : hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques ou médiastinales

Peu fréquent : hoquet.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : constipation.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentations asymptomatiques des valeurs de la fonction hépatique. Ces événements ont été fréquemment observés chez les patients recevant une chimiothérapie

comprenant du cisplatine.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare : éruption cutanée toxique y compris nécrolyse épidermique toxique.

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Actuellement, peu d'informations concernant le surdosage d'ondansétron sont disponibles, cependant un nombre limité de patients a eu des surdosages. Les manifestations qui ont été signalées incluent des troubles visuels, une constipation sévère, une hypotension et des épisodes vaso-vagaux avec un bloc auriculo-ventriculaire transitoire du second degré. Dans tous les cas, la résolution a été totale.

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

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron. Par conséquent, en cas de surdosage suspecté, un traitement symptomatique et d'appoint approprié doit être instauré.

L'utilisation d'ipécaouanha pour traiter le surdosage par ondansétron n'est pas recommandée puisqu'il est improbable que les patients répondent à cause de l'action anti-émétique de l'ondansétron lui-même.

Population pédiatrique

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiémétiques et antinauséux, antagonistes de la sérotonine (5-HT₃), code ATC : A04AA01.

L'ondansétron est un puissant antagoniste hautement sélectif des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine.

Son mode d'action précis permettant le contrôle des nausées et vomissements n'est pas connu.

La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent entraîner une libération de 5-HT dans l'intestin grêle déclenchant un réflexe de vomissement par stimulation des récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron bloque le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut également provoquer une libération de 5-HT dans l'area

postrema, située dans le plancher du quatrième ventricule et cela peut également favoriser les vomissements à travers un mécanisme central. L'effet de l'ondansétron dans la gestion des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie est probablement dû à l'antagonisme des récepteurs 5-HT₃ sur les neurones situés à la fois dans le système nerveux central et périphérique. Les mécanismes d'action en cas de nausées et vomissements post-opératoires ne sont pas connus mais il peut y avoir une similitude avec des nausées et vomissements induits par des cytotoxiques.

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

L'efficacité de l'ondansétron dans les vomissements induits par les opiacés n'est pas encore établie.

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée, en double aveugle, randomisée, contrôlée avec placebo et médicament actif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes sains. 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 corrigée (limite supérieure de l'indice de confiance à 90%) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 19,6 (21,5) msec. A la plus faible dose testée de 8 mg, la différence moyenne maximale corrigée (limite supérieure de l'indice de confiance à 90%) de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 5,8 (7,8) msec.

Dans cette étude, il n'y a pas eu d'intervalles QTcF mesurés supérieurs à 480 msec et aucun allongement de l'intervalle QTcF n'était plus élevé que 60 msec. Aucune modification significative n'a été observée pour les intervalles PR ou QRS mesurés par ECG.

Population pédiatrique

Nausées et vomissements induits par chimiothérapie

L'efficacité de l'ondansétron dans le contrôle des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie anticancéreuse a été évaluée dans un essai randomisé en double-aveugle chez 415 patients âgés de 1 à 18 ans. 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 oral deux fois par jour pendant 3 jours. Le taux de contrôle complet des épisodes émétiques, le jour de la chimiothérapie où ils étaient les plus intenses, 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 chez 438 patients âgés de 1 à 17 ans a démontré un contrôle complet des épisodes émétiques le jour de la chimiothérapie où ils étaient les plus intenses 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 oral deux fois par jour pendant 2 jours.

Aucune différence dans la fréquence 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. Tous les enfants ont reçu trois doses d'ondansétron de 0,15 mg/kg par voie intraveineuse, 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 ouverte, non-comparative, à un seul bras a étudié l'efficacité d'une dose d'ondansétron par voie intraveineuse 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 pour les enfants âgés de 12 ans et plus (nombre total d'enfants inclus, n = 28). Le contrôle complet des épisodes émétiques a été atteint chez 42% des patients.

Prévention des 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 l'ondansétron (28% vs. 11%, p < 0,0001).

Quatre études menées en double-aveugle versus placebo ont été effectuées chez 1 469 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 des vomissements.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

SETOFILM est un film orodispersible. Une fois au contact avec la salive, il se désagrège en quelques secondes.

Après administration orale d'ondansétron, l'absorption est rapide avec une concentration plasmatique maximale d'environ 30 ng/ml atteinte approximativement 1,5 heures après une dose de 8 mg. Le sirop et les comprimés sont bioéquivalents et ont une biodisponibilité orale absolue de 60%. Le métabolisme de l'ondansétron après une dose orale, intraveineuse ou intramusculaire est similaire avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures et un volume de distribution à l'état d'équilibre d'environ 140 L. L'ondansétron ne se lie pas fortement aux protéines (70-76%) et est éliminé de la circulation générale principalement par un métabolisme hépatique selon plusieurs voies enzymatiques. Une quantité inférieure à 5% de la dose absorbée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'absence de l'enzyme CYP2D6 (polymorphisme de la débrisoquine) n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'ondansétron. Les propriétés pharmacocinétiques de l'ondansétron sont inchangées pour des doses répétées.

Populations particulières

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

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

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

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

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

Patients âgés

Des études chez des sujets âgés volontaires sains ont montré des augmentations liées à l'âge légères mais non significatives à la fois de la biodisponibilité orale (65%) et de la demi-vie (5 heures). Des disparités entre les sexes ont été observées dans le métabolisme de l'ondansétron, chez les femmes avec une vitesse et un taux d'absorption plus élevés après une dose orale et une réduction de la clairance systémique et du volume de distribution (ajustés au poids).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine > 15 ml/min), la réduction de la clairance systémique et du volume de distribution est à l'origine d'une légère augmentation non cliniquement significative de la demi-vie d'élimination (5,4 h). Une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ayant besoin d'une hémodialyse régulière (examinés entre les dialyses) a montré que la pharmacocinétique de l'ondansétron était essentiellement inchangée.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une altération sévère de la fonction hépatique, la clairance systémique est nettement réduite avec une demi-vie d'élimination prolongée (15-32h) et une biodisponibilité orale proche de 100% en raison d'un métabolisme pré-systémique réduit.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

Une étude menée sur clones humains de canaux ioniques cardiaques a montré que l'ondansétron a la capacité d'affecter la repolarisation cardiaque via le blocage des canaux potassiques HERG.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poly (vinyl alcool), macrogol 1000, acésulfame de potassium (E950), glycérol (E422), dioxyde de titane (E171), amidon de riz, lévomenthol, polysorbate 80 (E433).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver le sachet soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'emballage primaire est un sachet qui sera ouvert et enlevé avant l'application. Le sachet est composé de papier kraft (couche extérieure), de PEBD, de papier d'aluminium et de Surlyn (couche interne).

Sachets conditionnés en boîte de 2, 4, 6, 10, 30 et 50.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

NORGINE B.V.

ANTONIO VIVALDISTRAAT 150

1083HP AMSTERDAM

PAYS-BAS

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

- 273 690 0 ou 34009 273 690 0 1: Film orodispersible en sachet (PEBD/Aluminium/Surlyn).
Boîte de 2.
- 273 691 7 ou 34009 273 691 7 9 : Film orodispersible en sachet (PEBD/Aluminium/Surlyn).
Boîte de 4.
- 491 044-3 ou 34009 491 044 3 7 : Film orodispersible en sachet (PEBD/Aluminium/Surlyn).
Boîte de 6.
- 491 046-6 ou 34009 491 046 6 6 : Film orodispersible en sachet (PEBD/Aluminium/Surlyn).
Boîte de 10.
- 584 292 7 ou 34009 584 292 7 9 : Film orodispersible en sachet (PEBD/Aluminium/Surlyn).
Boîte de 30.
- 577 457-4 ou 34009 577 457 4 5 : Film orodispersible en sachet (PEBD/Aluminium/Surlyn).
Boîte de 50

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.