

Août 2012

LETTRÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Ondansétron (ZOPHREN® et génériques) et allongement dose-dépendant de l'intervalle QT. Nouvelle restriction posologique concernant l'utilisation intraveineuse (IV).

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), nous souhaitons vous informer de nouvelles recommandations importantes concernant l'utilisation intraveineuse de l'ondansétron (Zophren® et génériques).

Résumé

- Pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte, la dose intraveineuse unique **ne doit pas dépasser 16 mg** (en perfusion d'au moins 15 minutes).
- L'ondansétron provoque un allongement dose-dépendant de l'intervalle QT corrigé (QTc). Cet allongement de l'intervalle QT peut entraîner des Torsades de Pointes (TdP), une arythmie cardiaque pouvant menacer le pronostic vital. Ce risque potentiel implique de nouvelles restrictions posologiques concernant l'utilisation IV de l'ondansétron.
- L'utilisation de l'ondansétron n'est pas recommandée chez les patients présentant un syndrome de QT long congénital.
- L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie cardiaque. Ces facteurs incluent les anomalies électrolytiques, l'insuffisance cardiaque congestive, les bradyarythmies ou l'utilisation d'autres médicaments pouvant entraîner des anomalies électrolytiques. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant administration d'ondansétron.
- Des précautions sont à prendre lorsque l'ondansétron est administré de façon concomitante avec des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT, incluant certains agents cytotoxiques.
- Il n'y a pas de modification des posologies recommandées pour les formes orales et rectales d'ondansétron dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte.
- Il n'y a pas de modification des posologies recommandées pour les formes IV d'ondansétron dans la prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires chez l'adulte.
- Il n'y a pas de modification des posologies recommandées pour les formes IV et orales d'ondansétron pour toutes les indications chez l'enfant.

Compléments d'information concernant la sécurité d'emploi

Le risque d'allongement de l'intervalle QTc et d'arythmie cardiaque est inclus dans le RCP de Zophren®. Néanmoins, le degré d'allongement de l'intervalle QTc avec l'ondansétron n'avait pas été établi précédemment avec précision.

Les résultats d'une étude récente ont montré que l'ondansétron entraîne un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc. Cette étude croisée randomisée en double aveugle versus placebo et

contrôle positif (moxifloxacine), a été menée chez 58 sujets sains (hommes et femmes). Des doses d'ondansétron de 8 mg ou 32 mg leur étaient perfusées par voie IV pendant une durée de 15 minutes.

La moyenne maximale de l'allongement de l'intervalle QTc était approximativement de 20 millisecondes après administration de 32 mg d'ondansétron par voie IV pendant 15 minutes. Ce degré d'allongement suggère que cette dose peut entraîner un allongement QT cliniquement important chez certains patients. A la dose de 8 mg par voie IV pendant 15 minutes, la moyenne maximale de l'allongement de l'intervalle QTc était approximativement de 6 millisecondes, valeur généralement associée à un risque plus faible d'arythmie.

Lors de cette étude, aucune mesure de l'intervalle QT n'a dépassé les 480 millisecondes et il n'y a pas eu d'allongement de l'intervalle QTc supérieur à 60 millisecondes. Les mesures électrocardiographiques des intervalles PR ou QRS n'ont pas été modifiées de manière significative au cours de l'étude.

Par extrapolation de ces résultats, l'administration d'une dose de 16 mg d'ondansétron par voie IV pendant 15 minutes entraînerait un allongement de l'intervalle QTc de 9,1 millisecondes (limite haute de l'intervalle de confiance à 95 % : 11,2). Pour les formes orales et rectales aux différentes posologies, l'allongement de l'intervalle QTc devrait être inférieur à 10 millisecondes.

Malgré les différences observées pour les valeurs de l'allongement de l'intervalle QT pour les deux posologies testées dans cette étude, des cas d'allongements de l'intervalle QTc et de TdP ont été rapportés chez des patients traités à forte et faible doses d'ondansétron après commercialisation.

Les résultats de cette étude ont donc conduit à de nouvelles recommandations sur l'administration de Zophren® pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte : **la dose intraveineuse unique de 16 mg (en perfusion d'au moins 15 minutes) ne doit pas être dépassée.**

Cette lettre ne détaille pas le profil de risque de l'ondansétron dans sa globalité. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de Zophren®, qui sera prochainement mis à jour, pour une information complète sur le risque d'allongement de l'intervalle QT ou les informations additionnelles sur la sécurité d'emploi du produit.

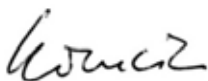
Vous trouverez en annexe les parties du Résumé des Caractéristiques du Produit mises à jour pour refléter la nouvelle restriction posologique.

Déclaration des effets indésirables :

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr] et dans les premières pages du Dictionnaire Vidal).

Information médicale :

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous prions de bien vouloir contacter le Département d'Information et d'Accueil Médical (DIAM). Tél : 01 39 17 84 44 -Fax 01 39 17 84 45 - e-mail : diam@gsk.com.



Dr Soizic Courcier
Directeur Médical et Affaires Réglementaires



Jean-Pierre Paccioni
Pharmacien Responsable

Annexe :
Texte du RCP modifié dans le cadre de la procédure de mesure de restriction urgente

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

Annexe : Texte du RCP modifié dans le cadre de la procédure de mesure de restriction urgente

Version révisée

RCP :

Rubrique 4.2. « Posologie et mode d'administration »

Adultes

Nausées et vomissements induits par les traitements cytotoxiques

Dans certaines circonstances (utilisation de drogues cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...), une dose plus élevée (**jusqu'à 16 mg** en 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.

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).

[...]

Rubrique 5.1. « Propriétés pharmacodynamiques »

Classe pharmacothérapeutique : ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE

Code ATC : A04AA01

(A : appareil digestif et métabolisme)

L'ondansétron est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ à la sérotonine, impliquée dans les phénomènes de réflexe émétique.

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

Etudes cliniques

Allongement de l'intervalle QT

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