

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr ANZEMET®**

**(mésylate de dolasétron)**

**Solution injectable par voie intraveineuse dosée à 20 mg/mL**

**Comprimés dosés à 50 mg et à 100 mg**

**Antiémétique**

**(antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>)**

sanofi-aventis Canada Inc.  
2150, boul. St-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :  
12 octobre 2006

N° de contrôle de la présentation : 107318

Version s-a 2.0 datée du 12 octobre 2006

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## Pr ANZEMET®

(mésylate de dolasétron)

Solution injectable par voie intraveineuse dosée à 20 mg/mL

Comprimés dosés à 50 mg et à 100 mg

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>)

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le dolasétron et son métabolite actif, l'hydrodolasétron (MDL 74156), sont des antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> qui n'agissent pas sur d'autres récepteurs sérotoninergiques connus et qui ont peu d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques. Les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> se trouvent en périphérie sur les terminaisons nerveuses du vague et au niveau central dans la zone chémoréceptrice de l'*area postrema*. Il semble que les agents chimiothérapeutiques provoquent des nausées et des vomissements en stimulant la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle; la sérotonine ainsi libérée active alors les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> situés sur les voies afférentes du vague, ce qui déclenche le réflexe du vomissement.

Lors d'essais cliniques comparatifs, le dolasétron a entraîné des modifications rapides et réversibles du tracé ECG (allongement des intervalles PR et QTc; élargissement du complexe QRS). Le dolasétron semble allonger à la fois le temps de dépolarisation et, dans une moindre mesure, le temps de repolarisation. Bien que l'allongement de l'intervalle QTc s'explique principalement par l'élargissement du complexe QRS, on a aussi observé un allongement de l'intervalle JT. L'amplitude et la fréquence des modifications du tracé ECG, qui augmentaient proportionnellement à la dose (plus précisément, aux concentrations plasmatiques maximales de l'hydrodolasétron, mais pas à celles de la molécule mère), sont revenues aux valeurs de départ en l'espace de 6 à 8 heures, mais ont duré 24 heures ou plus dans certains cas. L'administration du mésylate de dolasétron n'a que peu ou pas d'effet sur la tension artérielle.

Chez des volontaires sains ( $N = 4$ ), le mésylate de dolasétron administré en une seule dose maximale de 5 mg/kg par voie intraveineuse, n'a eu aucun effet sur la grosseur de la pupille ni d'effet significatif sur le tracé EEG. Les résultats de tests neuropsychiatriques ont révélé que le mésylate de dolasétron ne perturbe pas l'humeur ni la concentration. L'administration de doses multiples de dolasétron n'a eu aucun effet sur le transit colique chez l'humain. L'administration de dolasétron n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de prolactine.

#### **Pharmacocinétique humaine (administration par voie intraveineuse)**

Le mésylate de dolasétron administré par voie intraveineuse est éliminé rapidement ( $t_{1/2} < 10$  min) et entièrement métabolisé en hydrodolasétron, le métabolite le plus important sur le plan clinique. L'hydrodolasétron apparaît rapidement dans le plasma, la concentration maximale étant atteinte environ 0,6 heure après la fin de l'administration par voie intraveineuse, et possède une demi-vie moyenne d'élimination de 7,3 heures (CV = 24 %,  $n = 30$ ) chez des adultes cancéreux. L'hydrodolasétron est éliminé par de multiples voies, notamment la voie rénale, après avoir été métabolisé, principalement par glucuronidation et par hydroxylation. La pharmacocinétique de l'hydrodolasétron, qui est linéaire pour la plage posologique de 50 mg à 200 mg administrés par voie intraveineuse, est indépendante de la vitesse de perfusion. Les doses inférieures à 50 mg n'ont pas été étudiées. On récupère 2/3 de la dose administrée

dans les urines et 1/3 dans les fèces. L'hydrodolasétron est largement distribué dans l'organisme, son volume de distribution apparent étant de 5,8 L/kg (CV = 25 %; n = 24) chez l'adulte.

L'hydrodolasétron se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 69 % à 77 %. Lors d'une étude où le dolasétron était marqué au <sup>14</sup>C, la distribution de la radioactivité aux cellules sanguines n'était pas importante. L'hydrodolasétron se fixe à l'α1-glycoprotéine acide dans une proportion d'environ 51 %. La pharmacocinétique est comparable chez l'homme et la femme. Le Tableau 1 résume la pharmacocinétique de l'hydrodolasétron chez certaines populations cibles et particulières. La pharmacocinétique de l'hydrodolasétron est comparable chez des volontaires sains adultes et des patients cancéreux adultes recevant des agents chimiothérapeutiques. Chez les patients cancéreux adultes, l'âge ne modifie pas la clairance apparente de l'hydrodolasétron. Après l'administration par voie intraveineuse, la clairance apparente de l'hydrodolasétron demeure inchangée malgré la présence d'une insuffisance hépatique grave alors qu'elle diminue de 47 % en présence d'une insuffisance rénale grave.

**Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrodolasétron après l'administration du mésylate de dolasétron par voie intraveineuse (1,8 mg/kg)**

	Âge (années)	Cl <sub>app</sub> (mL/min/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>∞</sub> (ng/mL x h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
Volontaires sains jeunes (n = 24)	de 19 à 40	9,4 (28 %)	7,3 (24 %)	2 567#	457#
Volontaires sains âgés (n = 15)	de 65 à 75	8,3 (30 %)	6,9 (22 %)	3 021#	465#
Patients cancéreux (n = 273)	de 19 à 87	10,2 (34 %)	7,5 (43 %)	3 640 (32 %)	505 (26 %)
Cl <sub>app</sub> : Clairance apparente C <sub>max</sub> : Concentration sérique maximale t <sub>1/2</sub> : Demi-vie d'élimination terminale # : Résultats normalisés selon la dose recommandée, en supposant une pharmacocinétique linéaire Les valeurs entre parenthèses ( ) représentent le coefficient de variation en %.					

### **Pharmacocinétique humaine (administration par voie orale)**

Le dolasétron administré par voie orale est bien absorbé. La molécule mère est rarement décelée dans le plasma puisqu'elle se transforme rapidement et complètement en hydrodolasétron, son métabolite le plus important sur le plan clinique. L'hydrodolasétron apparaît rapidement dans le plasma, sa concentration maximale étant atteinte environ 1 heure après l'administration, et sa demi-vie moyenne d'élimination se chiffre à environ 8,1 heures (CV = 18 %; n = 30). La biodisponibilité absolue apparente du dolasétron administré par voie orale, qui est déterminée par le principal métabolite actif, c'est-à-dire l'hydrodolasétron, est d'environ 75 %. L'ingestion d'aliments ne semble pas influencer sur la biodisponibilité apparente du dolasétron pris par la bouche. L'hydrodolasétron est éliminé par de multiples voies, y compris la voie rénale, après avoir été métabolisé, principalement par glucuronidation et par hydroxylation. On récupère 2/3 de la dose administrée dans les urines et 1/3 dans les fèces. L'hydrodolasétron est largement distribué dans l'organisme, son volume de distribution apparent moyen étant de 5,8 L/kg (CV = 25 %; n = 24).

L'hydrodolasétron se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 69 % à 77 %. L'hydrodolasétron se fixe à l'α1-glycoprotéine acide dans une proportion d'environ 51 %. Lors d'une étude où le dolasétron était marqué au <sup>14</sup>C, la distribution de la radioactivité aux cellules sanguines n'était pas importante. La pharmacocinétique est comparable chez l'homme et la femme.

Le Tableau 2 résume la pharmacocinétique de l'hydrodolasétron après l'administration par voie orale chez certaines populations cibles et particulières. La pharmacocinétique de l'hydrodolasétron est comparable chez des volontaires sains adultes et des patients cancéreux adultes recevant des agents chimiothérapeutiques. Chez les patients cancéreux adultes, l'âge ne modifie pas la clairance apparente de l'hydrodolasétron après l'administration par voie orale. La clairance apparente de l'hydrodolasétron diminue de 42 % en présence d'une insuffisance hépatique grave et de 44 % en présence d'une insuffisance rénale grave.

**Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques de l'hydrodolasétron après l'administration du mésylate de dolasétron par voie orale (100 mg)**

	Âge (années)	Cl <sub>app</sub> (mL/min/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC <sub>∞#</sub> (ng/mL x h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)
Volontaires sains jeunes (n = 24)	de 19 à 45	10,5 (32 %)	8,2 (21 %)	1 605#	299#
Volontaires sains âgés (n = 14)	de 65 à 75	9,5 (36 %)	7,2 (32 %)	2 106#	402#
Patients cancéreux (n = 17)	de 30 à 84	11,5 (47 %)	7,9 (33 %)	- <sup>Ψ</sup>	- <sup>Ψ</sup>

Cl<sub>app</sub> : Clairance apparente  
C<sub>max</sub> : Concentration sérique maximale  
t<sub>1/2</sub> : Demi-vie d'élimination terminale  
<sup>Ψ</sup> : Les temps d'échantillonnage n'en ont pas permis la détermination.  
# : Résultats normalisés selon la dose recommandée, en supposant une pharmacocinétique linéaire

Les valeurs entre parenthèses ( ) représentent le coefficient de variation en %.

## Essais cliniques

### Administration par voie intraveineuse

Au total, 1 917 patients recevant une chimiothérapie émétique (y compris du cisplatine à raison de fortes doses  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) ont participé à 5 essais à double insu et avec répartition aléatoire; au cours de ces essais, 597 patients ont reçu la dose recommandée de 1,8 mg/kg de solution injectable ANZEMET (Tableau 3). L'efficacité était déterminée selon le taux de réponse complète (aucun épisode émétique ni recours à un médicament adjuvant). L'administration par voie intraveineuse de la solution injectable ANZEMET à raison de 1,8 mg/kg a donné des résultats comparables sur le plan de la prévention des nausées et des vomissements à ceux des comparateurs actifs, lesquels étaient d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. La solution injectable ANZEMET s'est révélée plus efficace que le métoclopramide.

**Tableau 3. Prévention des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie par le cisplatine\* grâce à la solution injectable ANZEMET (1,8 mg/kg)**

Réponse en 24 heures	Répondeurs (%) (n = 597)
Réponse complète†	313 (52,4 %)
Cote des nausées <sup>⊗</sup>	10,5
Réponse totale*	223 (37,4%)

◆ : Le cisplatine a été administré à des doses moyennement et fortement émétiques; le cyclophosphamide, la doxorubicine, le fluoro-uracile, l'épirubicine et la vincristine, qui ont été administrés à des doses moyennement émétiques, étaient les agents chimiothérapeutiques les plus utilisés lors de ces essais.  
† : Aucun épisode émétique ni recours à un médicament adjuvant  
<sup>⊗</sup> : Variation médiane en 24 heures par rapport à la cote des nausées de départ déterminée par une échelle analogue visuelle (EAV); la cote variait entre 0 = « aucun » et 100 = « nausées de la pire intensité »  
\* : Réponse complète et absence de nausées (EAV < 5 mm)

## **Administration par voie orale**

Au total, 1 026 patients recevant une chimiothérapie émétique ont participé à 3 essais à double insu et avec répartition aléatoire, au cours desquels 227 patients ont reçu 100 mg d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) par voie orale. L'efficacité était déterminée d'après les taux de réponse complète (aucun épisode émétique ni recours à un médicament adjuvant). L'administration par voie orale d'ANZEMET à raison de 100 mg a donné des résultats comparables sur le plan de la prévention des nausées et des vomissements à ceux des comparateurs actifs, lesquels étaient d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.

**Tableau 4 : Prévention des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie moyennement émétique grâce à ANZEMET en comprimés dosés à 100 mg§**

<i>Réponse en 24 heures</i>	Répondeurs (%) (n = 227)
Réponse complète¶	147 (64,8 %)
Cote des nausées ‡	2,5
Réponse totale□	111 (48,9 %)

§ : Le cisplatine, le carboplatine, la doxorubicine et le cyclophosphamide ont été administrés à des doses moyennement émétiques.  
¶ : Aucun épisode émétique ni recours à un médicament adjuvant  
‡ : Variation médiane en 24 heures par rapport à la cote des nausées de départ déterminée par une échelle analogue visuelle (EAV); la cote variait entre 0 = « aucun » et 100 = « nausées de la pire intensité »  
□ : Réponse complète et absence de nausées (EAV < 5 mm)

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

### **Adultes**

ANZEMET (mésylate de dolasétron) est indiqué pour la prévention des nausées et des vomissements associés au 1<sup>er</sup> cycle et aux cycles subséquents de chimiothérapie émétique, y compris les traitements par le cisplatine à forte dose.

### **Enfants (< 18 ans)**

Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

### **CONTRE-INDICATIONS**

ANZEMET (mésylate de dolasétron) est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir COMPOSITION);
- chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, quel que soit l'usage thérapeutique;
- pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte.

Ces contre-indications s'appliquent aux préparations injectable (i.v.) et orale.

## MISES EN GARDE

### Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires

**ANZEMET (mésylate de dolasétron) peut modifier les intervalles du tracé ECG (allongement des intervalles PR et QTc, et élargissement du complexe QRS) chez des volontaires sains et chez des patients. Chez les patients qui subissaient une chimiothérapie ou une intervention chirurgicale, on a aussi observé un allongement de l'intervalle JT après l'administration d'ANZEMET, du comparateur actif ou du placebo. On n'a pas observé d'allongement de l'intervalle JT chez les volontaires sains qui recevaient ANZEMET. L'amplitude et la fréquence des altérations du tracé ECG sont liées aux concentrations sanguines du métabolite actif, l'hydrodolasétron. Ces altérations sont spontanément résolutive lorsque les concentrations sanguines baissent. Chez certains patients, l'allongement des intervalles dure 24 heures ou plus. L'allongement d'un intervalle peut avoir des répercussions cardiovasculaires, y compris un bloc cardiaque et des arythmies. Ces effets cardiovasculaires ont été rarement signalés chez les patients qui recevaient ANZEMET.**

Chez une femme de 61 ans qui avait reçu 200 mg d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) en comprimé pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, on a observé un bloc cardiaque complet entre 2 interventions chirurgicales. La patiente prenait aussi du vérapamil. Un homme de 66 ans recevant une chimiothérapie a été trouvé mort 6 heures après avoir reçu en concomitance 1,8 mg/kg (119 mg) de solution ANZEMET injectable par voie intraveineuse et un traitement par des anthracyclines. Les signes vitaux mesurés à 1 heure et à 4,5 heures après l'injection d'ANZEMET ont révélé une tension artérielle appropriée et une fréquence cardiaque croissante. Ce patient présentait d'autres facteurs de risque, y compris une exposition substantielle à la doxorubicine et un traitement en concomitance par le cyclophosphamide.

L'emploi du mésylate de dolasétron est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, ainsi que chez les adultes pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires (voir **CONTRE-INDICATIONS**) pour les raisons suivantes :

- des modifications marquées du tracé électrocardiographique ont été observées très fréquemment chez les enfants de 2 à 18 ans;
- on a observé des cas d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire persistante et d'infarctus du myocarde, ainsi qu'un cas d'arrêt cardiaque mortel lors de l'emploi d'ANZEMET en pédiatrie. On a soupçonné un lien de cause à effet avec ANZEMET compte tenu de l'association temporelle dans tous les cas. La plupart de ces manifestations cardiaques sont survenues chez des adolescents. ANZEMET avait été prescrit pour traiter les nausées et vomissements postopératoires dans tous les cas et il avait été administré principalement par voie intraveineuse, sauf dans un cas où il l'avait été par voie orale.

**Le dolasétron (antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent, ou qui sont susceptibles de présenter, un allongement des intervalles de conduction cardiaque, surtout de l'intervalle QTc, en raison d'effets additifs potentiels. Ces patients sont notamment ceux qui présentent un bloc AV de 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> degré ou un bloc de branche, ceux qui reçoivent en concomitance un antiarythmique des classes I et III, ceux qui souffrent d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie, ceux qui prennent des diurétiques pouvant entraîner des déséquilibres électrolytiques, ceux qui présentent un syndrome congénital de l'intervalle QT, ceux qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments qui ont pour effet d'allonger l'intervalle QT et ceux qui ont reçu de fortes doses cumulatives d'anthracyclines. L'allongement d'un intervalle peut avoir des répercussions cardiovasculaires, y compris un bloc cardiaque ou des arythmies.**

Étant donné l'effet d'ANZEMET sur la conduction cardiaque, il ne faut pas dépasser les doses recommandées.

### **Réactions allergiques**

On a signalé des réactions d'hypersensibilité croisée chez des patients qui avaient reçu d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Ce type de réaction n'a pas été observé avec le mésylate de dolasétron.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Maladie cardiovasculaire**

**Le dolasétron (antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>) doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent, ou qui sont susceptibles de présenter, un allongement des intervalles de conduction cardiaque, surtout de l'intervalle QTc, en raison d'effets additifs potentiels (voir MISES EN GARDE, Modifications du tracé ECG et manifestations cardiovasculaires).**

### **Enfants (< 18 ans)**

Voir **CONTRE-INDICATIONS**.

### **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Toutefois, le dolasétron n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale grave en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc et d'autres anomalies de la conduction cardiaque découlant de concentrations élevées d'hydrodolasétron.

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le dolasétron sous forme orale n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc et d'autres anomalies de la conduction cardiaque découlant de concentrations élevées d'hydrodolasétron.

### **Grossesse**

On ne dispose d'aucun essai comparatif approprié chez la femme enceinte. L'usage du médicament est donc déconseillé pendant la grossesse.

Les études de reproduction chez les animaux n'ont révélé aucun signe de tératogénicité lorsque le mésylate de dolasétron a été administré pendant l'organogenèse.

### **Allaitement**

Comme on ne sait pas si le dolasétron ou ses métabolites passent dans le lait maternel, ANZEMET ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.

### **Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les sujets de plus de 65 ans.

### **Pouvoir carcinogène**

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène du dolasétron chez des souris CD-1, on a observé une augmentation statistiquement significative ( $p = 0,001$ ) de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des cancers combinés chez la souris mâle ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de dolasétron par voie orale. On n'a pas observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs du foie à la dose de 75 mg/kg/jour chez la souris mâle et jusqu'à concurrence de 300 mg/kg/jour chez la souris femelle.

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène chez le rat Sprague-Dawley, le mésylate de dolasétron administré par voie orale ne s'est pas révélé tumorigène à des doses atteignant 150 mg/kg/jour chez le mâle et 300 mg/kg/jour chez la femelle.

### **Interactions médicamenteuses**

Le risque d'interactions médicamenteuses ayant une portée clinique entre, d'une part, le dolasétron et l'hydrodolasétron et, d'autre part, les médicaments couramment utilisés en chimiothérapie ou en chirurgie semble faible (voir MISES EN GARDE au sujet du risque d'interactions avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc). Les concentrations sanguines d'hydrodolasétron ont augmenté de 24 % lorsque le dolasétron a été administré en concomitance avec la cimétidine (inhibiteur non sélectif du cytochrome P-450) pendant 7 jours et diminué de 28 % lorsqu'il était administré en concomitance avec la rifampicine (puissant inducteur du cytochrome P-450) pendant 7 jours. L'administration de la solution injectable ANZEMET en concomitance avec d'autres médicaments utilisés en chimiothérapie et en chirurgie n'a posé aucun problème d'innocuité. Chez les patients qui prennent du furosémide, de la nifédipine, du diltiazem, des inhibiteurs de l'ECA, du vérapamil, du glyburide, du propranolol et divers agents chimiothérapeutiques, on n'a observé aucun effet sur la clairance de l'hydrodolasétron. La clairance de l'hydrodolasétron a diminué d'environ 27 % lorsque le mésylate de dolasétron était administré en concomitance avec l'aténolol. Le mésylate de dolasétron n'influe pas sur le délai de récupération après l'anesthésie. Le mésylate de dolasétron n'a pas inhibé l'activité antitumorale de 4 agents chimiothérapeutiques (cisplatine, 5-fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide) dans 4 modèles murins.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'innocuité d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) a été évaluée chez plus de 7 000 patients dans le cadre d'essais cliniques réalisés en Amérique du Nord et en Europe. ANZEMET a été bien toléré, les céphalées étant l'effet indésirable le plus fréquent. Les tableaux ci-dessous présentent la fréquence des effets indésirables qu'on a notés pendant les essais comparatifs de référence.

### **Solution injectable ANZEMET**

Lors d'essais comparatifs et non comparatifs, 2 265 adultes ont reçu la solution injectable ANZEMET, dont 731 patients à la dose thérapeutique recommandée (1,8 mg/kg). Les effets indésirables signalés le plus souvent ( $\geq 2\%$ ) chez les patients qui recevaient ANZEMET sont énumérés au Tableau 5. Les patients recevaient une chimiothérapie (principalement par le cisplatine) et des liquides par voie intraveineuse. Les effets indésirables ont été consignés pendant au moins 24 heures après l'administration du dolasétron.



**Tableau 5 : Effets indésirables de la solution injectable ANZEMET survenus chez  $\geq 2$  % des patients souffrant de nausées et de vomissements consécutifs à la chimiothérapie**

Effet indésirable	Solution injectable ANZEMET dosée à 1,8 mg/kg (n = 731)
Céphalées	188 (25,7 %)
Diarrhée	93 (12,7 %)
Fièvre	36 (4,9 %)
Anomalie de la fonction hépatique§	28 (3,8 %)
Fatigue	25 (3,4 %)
Douleur abdominale	23 (3,1 %)
Tachycardie	21 (2,9 %)
Frissons	20 (2,7 %)
Hypertension	20 (2,7 %)
Extrasystoles	19 (2,6 %)
Douleur	18 (2,5 %)
Étourdissements	15 (2,1 %)
§ : S'applique notamment à l'élévation de la SGOT (ASAT) ou de la SGPT (ALAT).	

### **Administration par voie orale**

Lors d'essais cliniques comparatifs, parmi les 943 patients auxquels on a administré ANZEMET par voie orale, 227 ont reçu la dose thérapeutique recommandée (100 mg). Ces patients recevaient simultanément une chimiothérapie, surtout des traitements par le cyclophosphamide et la doxorubicine. Le Tableau 6 dresse la liste des effets indésirables qui sont survenus chez  $\geq 2$  % des patients lors des essais cliniques comparatifs.

**Tableau 6 : Effets indésirables d'ANZEMET administré par voie orale survenus chez  $\geq 2$  % des patients souffrant de nausées et de vomissements consécutifs à la chimiothérapie**

	ANZEMET dosé à 100 mg (n = 227)
Céphalées	52 (22,9 %)
Diarrhée	12 (5,3 %)
Fatigue	13 (5,7 %)
Bradycardie	9 (4,0 %)
Douleur	7 (3,1 %)
Étourdissements	7 (3,1 %)
Tachycardie	6 (2,6 %)
Altération de l'onde T	6 (2,6 %)
Altération de l'onde ST-T	6 (2,6 %)
Frissons	5 (2,2 %)
Dyspepsie	5 (2,2 %)

## **EFFETS INDÉSIRABLES MOINS FRÉQUENTS**

### **Solution injectable ANZEMET**

Lors d'essais cliniques comparatifs et non comparatifs, les effets indésirables suivants sont survenus chez 0,3 % à 2,0 % des patients traités par la solution injectable ANZEMET à la dose recommandée (1,8 mg/kg) :

Point d'injection : douleur au point d'injection.

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche, rougeur du visage.

Organisme entier : malaises.

Appareil cardiovasculaire en général : douleur thoracique, œdème, œdème périphérique, surcharge hydrique, hypotension.

Systèmes nerveux central et périphérique : somnolence, paresthésies, tremblements, vertiges.

Appareil digestif : distension abdominale, anorexie, augmentation de l'appétit, constipation, dyspepsie, flatulence, hoquet, nausées, stomatite.

Ouïe, goût et vision : altération du goût.

Fréquence et rythme cardiaques : arythmies auriculaires, arythmies sinusales, flutter et fibrillation auriculaires, bloc auriculo-ventriculaire de 1<sup>er</sup> degré, bradycardie, arrêt cardiaque, anomalies du tracé ECG (plus précisément : allongement des intervalles QT et QTc, altération de l'onde ST-T, altération de l'onde T).

Sang : aplasie médullaire, épistaxis.

Appareil locomoteur : myalgie.

Troubles mentaux : agitation, anxiété, confusion, trouble du sommeil.

Mécanisme de résistance : choc septique.

Appareil respiratoire : anomalies des bruits de la respiration, bronchospasme, toux, dyspnée, pneumonie, congestion pulmonaire, irritation de la gorge, congestion des voies respiratoires supérieures.

Peau et annexes : œdème facial, sudation accrue.

Appareil urinaire : rétention urinaire.

### **Administration par voie orale**

Lors d'essais cliniques comparatifs, les effets indésirables suivants ont été signalés chez 0,9 % à 2,0 % des patients recevant ANZEMET par voie orale, à la dose recommandée (100 mg) :

Système nerveux autonome : sécheresse de la bouche, rougeur du visage.

Organisme entier : fièvre.

Appareil cardiovasculaire en général : œdème déclive, hypotension.

Systèmes nerveux central et périphérique : somnolence.

Appareil digestif : douleur abdominale, anorexie, augmentation de l'appétit, constipation, éructation, flatulence, nausées.

Ouïe, goût et vision : altération du goût.

Fréquence et rythme cardiaques : arythmies auriculaires, arythmies sinusales, extrasystoles.

Foie et système biliaire : élévation de la SGOT (ASAT).

Métabolisme et nutrition : déshydratation.

Mécanisme de résistance : symptômes pseudogrippaux.

Appareil respiratoire : dyspnée, irritation des voies nasales, éternuements, irritation de la gorge.

## **SURVEILLANCE POST-COMMERCIALISATION**

### **Solution injectable ANZEMET**

Certains patients ont éprouvé de la douleur locale et une sensation de brûlure lors de l'administration par voie intraveineuse.

Dans des cas très rares, une hypotension grave, une bradycardie et, éventuellement, une perte de conscience peuvent survenir immédiatement ou peu de temps après l'administration du mésylate de dolasétron en bolus par voie intraveineuse. Ces événements ont été observés chez des patients qui recevaient du mésylate de dolasétron pour la prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse.

L'administration de mésylate de dolasétron a provoqué des altérations du tracé ECG, y compris l'allongement des intervalles QTc et PR et l'élargissement du complexe QRS. L'amplitude et la fréquence de ces altérations sont liées aux concentrations sanguines du métabolite actif. Ces altérations sont spontanément résolutive lorsque les concentrations sanguines baissent. Chez certains patients, l'allongement des intervalles dure 24 heures ou plus. L'allongement d'un intervalle peut avoir des répercussions cardiovasculaires, y compris un bloc cardiaque ou des arythmies.

De très rares cas de tachycardie avec élargissement du complexe QRS ou de tachycardie ventriculaire et de fibrillation ventriculaire ou d'arrêt cardiaque ont été signalés à la suite de l'administration par voie intraveineuse.

On a observé des cas d'arythmie supraventriculaire et ventriculaire persistante et d'infarctus du myocarde, ainsi qu'un cas d'arrêt cardiaque mortel lors de l'emploi d'ANZEMET en pédiatrie. On a soupçonné un lien de cause à effet avec ANZEMET compte tenu de l'association temporelle dans tous les cas. La plupart de ces manifestations cardiaques sont survenues chez des adolescents. ANZEMET avait été prescrit pour traiter les nausées et vomissements postopératoires dans tous les cas et il avait été administré principalement par voie intraveineuse, sauf dans un cas où il l'avait été par voie orale.

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, y compris des réactions cutanées tels des éruptions, un prurit et de l'urticaire, ainsi que des réactions respiratoires telles le bronchospasme ont été signalées en de rares occasions; un œdème facial, l'œdème de Quincke et le choc l'ont été très rarement.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Certains cas de surdosage ont été signalés. Une hypotension grave, des étourdissements et un allongement des intervalles PR, QRS et QTc ont été observés à la suite d'un surdosage par perfusion intraveineuse.

On ignore si le mésylate de dolasétron peut être éliminé par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

Si on soupçonne un surdosage par ANZEMET, la présence d'un bloc de conduction auriculo-ventriculaire de 2<sup>e</sup> degré ou d'un degré supérieur exige une télésurveillance cardiaque du patient.

On ne connaît pas d'antidote spécifique pour le mésylate de dolasétron, et on doit appliquer des mesures de soutien dans les cas où on soupçonne un surdosage. Des doses individuelles atteignant 5 mg/kg par voie intraveineuse ou 400 mg par voie orale ont été administrées sans risque à des volontaires sains ou à des patients cancéreux.

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques, soit 160 mg/kg à la souris mâle et 140 mg/kg à la souris femelle ainsi qu'à des rats des 2 sexes, a entraîné la mort. Les symptômes d'intoxication aiguë étaient des tremblements, la dépression et des convulsions.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Il ne faut pas dépasser les doses recommandées suivantes d'ANZEMET (mésylate de dolasétron) en raison des effets sur la conduction cardiaque (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).**

### Adultes

ANZEMET est contre-indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### Administration par voie intraveineuse

Adultes : La posologie recommandée de la solution injectable ANZEMET par voie intraveineuse est de 1,8 mg/kg, administrée en une seule dose, une trentaine de minutes avant la chimiothérapie. Une dose de 100 mg donne des résultats satisfaisants chez la plupart des patients. Chez les patients frêles (< 56 kg) ou gros (> 90 kg), la norme devrait être de 1,8 mg/kg.

La solution injectable peut être perfusée à une vitesse aussi rapide que 100 mg en 30 secondes, ou encore être diluée dans une solution compatible pour administration par voie intraveineuse, par exemple un soluté physiologique ou une solution de dextrose à 5 %, de façon à obtenir un volume total de 50 mL perfusé en 15 minutes. On doit éviter de dépasser cette vitesse de perfusion (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Le mésylate de dolasétron ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Il faut purger la tubulure à perfusion avant et après l'administration de mésylate de dolasétron.

### Administration par voie orale

Adultes : La posologie recommandée d'ANZEMET par voie orale est un comprimé de 100 mg administré au cours de l'heure qui précède le début de la chimiothérapie.

### Enfants

ANZEMET est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, quel que soit l'usage thérapeutique (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de mésylate de dolasétron chez les personnes âgées.

### Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Le dolasétron sous forme orale n'est cependant pas recommandé chez les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique grave en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc et d'autres anomalies de la conduction cardiaque secondaires à une concentration élevée d'hydrodolasétron.

### Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée. Le dolasétron n'est cependant pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale grave en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc et d'autres anomalies de la conduction cardiaque secondaires à une concentration élevée d'hydrodolasétron.

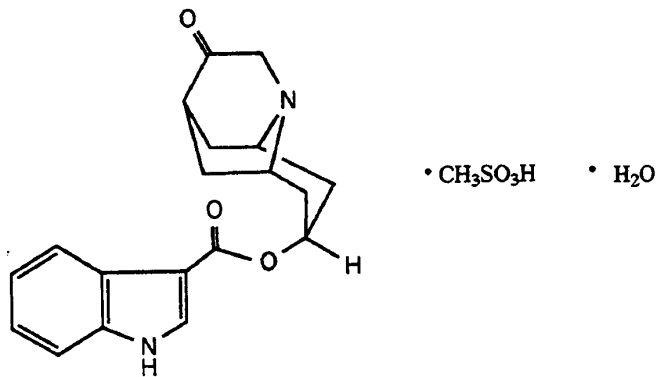
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : mésylate de dolasétron

Dénomination chimique : monométhanesulfonate d'indole-3-carboxylate de 3-oxo-*cis*-octahydro-*r*-2, *c*-6-méthano-2*H*-quinolizin-*c*-8-yle monohydraté

Formule développée :



---

Formule brute :  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Poids moléculaire : 438,50

### Description :

Le mésylate de dolasétron est une poudre de couleur blanche ou blanc cassé. À la température ambiante, elle est très soluble dans l'eau, facilement soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans le chloroforme et insoluble dans l'hexane.

pH : 3,543 et 4,287 à 5 % p/v et à 0,5 % p/v, respectivement

pKa : 6,398 à 25 °C

### Composition

#### Solution injectable

La solution injectable ANZEMET (mésylate de dolasétron) est une solution limpide, incolore, stérile et non pyrogène pour injection par voie intraveineuse. Un mL renferme 20 mg de monohydrate de mésylate de dolasétron ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acétate de sodium trihydraté, acide acétique glacial, eau injectable et mannitol. Le pH de la solution injectable ANZEMET oscille entre 3,2 et 3,8.

#### Comprimés

Les comprimés ANZEMET sont offerts dans les teneurs suivantes : 50 et 100 mg de monohydrate de mésylate de dolasétron par comprimé. Un comprimé renferme également les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélifié, cire blanche, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, oxyde de fer (III), polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

La solution injectable ANZEMET (mésylate de dolasétron) doit être conservée à une température constante se situant entre 15 et 30 °C et protégée de la lumière.

Les comprimés ANZEMET doivent être conservés à une température constante se situant entre 15 et 30 °C.

### **Produits parentéraux**

#### **Administration des solutions par perfusion intraveineuse**

##### **Compatibilité avec les solutions pour administration intraveineuse**

La solution injectable ANZEMET (mésylate de dolasétron) doit être mélangée seulement avec les liquides de perfusion suivants :

- chlorure de sodium injectable à 0,9 % p/v;
- glucose injectable à 5 % p/v;
- mannitol injectable à 10 % p/v;
- solution injectable de chlorure de sodium à 0,45 % p/v et de glucose à 5 % p/v;
- soluté injectable de Ringer au lactate;
- solution injectable de glucose à 5 % p/v et soluté injectable de Ringer au lactate.

Le mésylate de dolasétron est compatible avec les seringues de polypropylène, les poches de solution pour administration par voie intraveineuse et la tubulure connexe.

##### **Compatibilité avec d'autres médicaments**

Le mésylate de dolasétron ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. On doit purger la tubulure à perfusion avant et après l'administration du mésylate de dolasétron.

Il a été établi que la solution injectable ANZEMET dosée à 4 mg/mL est physiquement incompatible avec les médicaments suivants lorsqu'ils sont administrés dans la même tubulure de perfusion : carmustine, 5-fluoro-uracile, acyclovir sodique, ampicilline sodique, céfazoline sodique, succinate sodique de chloramphénicol, phosphate de clindamycine, phosphate sodique de dexaméthasone, succinate sodique de méthylprednisolone, thriméthoprime-sulfaméthoxazole, aminophylline, amphotéricine B, héparine sodique, phosphate de potassium et bicarbonate de sodium. La solution injectable ANZEMET dosée à 20 mg/mL est physiquement incompatible avec le thiopental sodique.

**Remarque** : Comme pour tous les produits administrés par voie parentérale, il faut faire un examen visuel de la solution avant de l'administrer afin de s'assurer de sa limpidité et de l'absence de particules, de précipités, de décoloration et de fuite, pour autant que la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou décolorée, si elle contient des particules ou des précipités, ou si on décèle une fuite.

**Dilution** : Pour préparer la solution injectable ANZEMET en perfusion intraveineuse, transférer la quantité appropriée de solution injectable ANZEMET de façon aseptique jusqu'à l'obtention du volume souhaité de liquide de perfusion.

Volume de diluant	Quantité de solution injectable ANZEMET	Concentration finale	Administration*	
			Dose	Vitesse de perfusion
50 mL	50 mg (2,5 mL)	0,95 mg/mL	50 mg/15 min	53 mL/15 min
50 mL	100 mg (5 mL)	1,82 mg/mL	100 mg/15 min	55 mL/15 min

\* La solution injectable ANZEMET peut aussi être injectée en 30 secondes.

### **Stabilité et conservation des solutions diluées**

Une fois diluées, les solutions pour administration par voie intraveineuse doivent être utilisées immédiatement après leur préparation ou conservées pendant au plus 24 heures à une température se situant entre 2 et 8 °C.

## **PRÉSENTATION**

### **Solution injectable ANZEMET**

La solution injectable ANZEMET (mésylate de dolasétron) dosée à 20 mg/mL se présente dans des flacons en verre transparent de 5 mL (100 mg de mésylate de dolasétron).

### **Comprimés ANZEMET**

Comprimé ANZEMET dosé à **50 mg** : rose pâle, rond, pelliculé, marqué « **50** » au centre d'une face et « **A** » sur l'autre.

Comprimé ANZEMET dosé à **100 mg** : rose, ovale, pelliculé, marqué « **ANZEMET** » sur une face et « **100** » sur l'autre.

Ces 2 teneurs sont offertes en flacons de 15 comprimés.



## RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR

Veillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous l'avez déjà utilisé. Conservez le feuillet à portée de la main afin de pouvoir le consulter lorsque vous prendrez votre médicament. Les renseignements qu'il contient ne sont qu'un aperçu de l'information existante. Pour obtenir de plus amples renseignements ou des conseils, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

### Qu'est-ce qu'ANZEMET?

- **ANZEMET** (mésylate de dolasétron) est un médicament délivré sur ordonnance qui appartient à une famille de médicaments appelés antiémétiques.
- **ANZEMET** est offert sous forme de comprimé et de solution injectable par voie intraveineuse. La solution injectable peut être administrée seulement par un médecin ou par un membre du personnel infirmier dans un milieu hospitalier ou une clinique.

### Comment ANZEMET agit-il?

- **ANZEMET** sert à prévenir les nausées (mal de cœur) et les vomissements, qui peuvent survenir chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie anticancéreuse. On croit que la chimiothérapie entraîne la libération d'une substance produite naturellement par l'organisme (la sérotonine) et qui provoque des nausées et des vomissements. **ANZEMET** bloque l'effet de la sérotonine et peut ainsi prévenir les nausées et les vomissements.

### Qui ne doit pas prendre ANZEMET?

- Ne prenez pas **ANZEMET** si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients (voir la liste des ingrédients à la section **Que contient ANZEMET?**);
- Ne prenez pas **ANZEMET** si vous avez moins de 18 ans;
- Ne prenez pas **ANZEMET** si vous devez subir une opération ou venez d'en subir une.

### Que dois-je faire avant de prendre ANZEMET?

#### **Avertissez votre médecin :**

- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients des comprimés **ANZEMET** (voir la liste des ingrédients à la fin de ce feuillet);
- Si vous avez déjà eu une maladie du cœur;
- Si vous avez déjà eu une maladie du rein ou du foie;
- Si vous prenez des médicaments quels qu'ils soient et surtout si vous prenez des médicaments pour régulariser votre fréquence cardiaque ou un diurétique.

### Comment faut-il prendre ANZEMET?

- L'étiquette apposée sur le contenant de vos comprimés devrait préciser à quelle fréquence vous devez prendre votre médicament et combien de comprimés vous devez prendre chaque fois. Il est important que vous suiviez ces directives à la lettre. Si vous avez des questions au sujet du mode d'emploi, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- **N'AUGMENTEZ PAS LE NOMBRE DE COMPRIMÉS NI LA FRÉQUENCE À LAQUELLE VOUS LES PRENEZ.**
- Prenez vos comprimés entiers, avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre les comprimés **ANZEMET** avec ou sans aliments.
- Si vous vomissez moins de 1 heure après avoir pris votre médicament, prenez de nouveau la même dose de médicament. Si les vomissements continuent, consultez votre médecin.
- Si vous oubliez une dose et n'avez pas la nausée, prenez la dose suivante au moment prévu. Si vous oubliez une dose et avez la nausée ou vomissez, prenez un comprimé dès que possible.

### **La femme enceinte ou qui allaite peut-elle prendre ANZEMET?**

- Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte, si vous risquez de devenir enceinte ou si vous allaitez votre enfant.

### **Que dois-je faire si j'ai des problèmes après avoir pris ANZEMET?**

- Si vous avez une respiration sifflante, si vous ressentez une oppression thoracique, une douleur à la poitrine, des palpitations cardiaques, si vous avez les paupières, les lèvres ou le visage enflés, ou si vous présentez une éruption cutanée, des masses cutanées ou des plaques d'urticaire, communiquez avec votre médecin sans tarder. Cessez de prendre le médicament à moins que votre médecin ne vous dise de continuer à le prendre.
- La plupart des gens n'ont aucun problème après avoir pris des comprimés **ANZEMET**. Toutefois, certaines personnes peuvent avoir des effets indésirables tels que des maux de tête, de la diarrhée ou des étourdissements. Si ces effets surviennent, il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais vous devriez en informer votre médecin à la visite suivante.
- Si les comprimés **ANZEMET** n'améliorent pas vos nausées et vos vomissements, prévenez votre médecin.

### **Que dois-je faire si je prends une dose trop forte d'ANZEMET?**

- Si, par mégarde, vous prenez plus de comprimés que la dose prescrite par votre médecin, consultez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital.

### **Où dois-je conserver ANZEMET?**

- Laissez vos comprimés dans leur emballage original et conservez-les à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.
- **GARDEZ ANZEMET HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.**
- Si votre médecin décide de mettre fin à votre traitement, ne gardez pas les comprimés restants de votre ordonnance, à moins que votre médecin ne vous le demande.

### **À qui dois-je m'adresser si j'ai des questions au sujet d'ANZEMET?**

- Consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### **Que contient ANZEMET?**

- Les comprimés **ANZEMET** sont offerts en teneurs de 50 et de 100 milligrammes de mésylate de dolasétron par comprimé. Les comprimés contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cire blanche, cire de carnauba, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, **lactose**, polyéthylène glycol, polysorbate 80, oxyde de fer (III) et stéarate de magnésium.

### **Qui fournit ANZEMET?**

- **ANZEMET** est fourni par :  
sanofi-aventis Canada Inc.  
2150, boul. Saint-Elzéar Ouest  
Laval (Québec) H7L 4A8

### **RAPPEL :**

- **C'EST UNIQUEMENT À VOUS QUE LE MÉDECIN A PRESCRIT ANZEMET.  
N'EN DONNEZ À PERSONNE D'AUTRE.**

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale

#### ***In vitro***

Lors des tests *in vitro* classiques de fixation aux radioligands, le dolasétron et ses métabolites ont montré une affinité marquée pour les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. En se servant de la technique du potentiel imposé, on a observé que le dolasétron et son métabolite réduits inhibaient, proportionnellement à la dose, les courants ioniques dirigés vers l'intérieur des cellules hybrides NG108-15 de neuroblastome de la souris et de gliome du rat, ces courants étant médiés par les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Lors de ce test, le métabolite réduit s'est révélé plus puissant que le dolasétron, leurs CI<sub>50</sub> respectives étant de 0,1 et de 3,8 nM. Dans un cœur isolé et perfusé de lapin, le dolasétron et son métabolite réduits se sont révélés aussi efficaces l'un que l'autre pour inhiber l'effet chronotrope positif de la sérotonine.

Les résultats d'études *in vitro* montrent que le dolasétron et son métabolite réduits sont dotés de propriétés électrophysiologiques. Des concentrations micromolaires de dolasétron dans les fibres de Purkinje du chien ont entraîné une baisse, liée à la concentration, de la durée du potentiel d'action, de la force contractile et de la vitesse ascendante maximale du potentiel d'action ( $V_{max}$ ), baisses qui étaient inversement proportionnelles à la fréquence de stimulation. La réduction du  $V_{max}$  a également été observée dans les fibres des muscles papillaires du cobaye pendant la superfusion par le dolasétron et par son métabolite réduit.

Chez des chiens conscients, l'administration par voie intraveineuse de doses totales cumulatives de 3 mg/kg et de 10 mg/kg de dolasétron a augmenté de façon réversible l'intervalle PR de 9 et de 17 ms (10 % et 19 %), respectivement. La dose de 10 mg/kg n'a pas augmenté sensiblement l'intervalle QT<sub>c</sub>, mais une dose cumulative de 30 mg/kg a entraîné une augmentation de 47 ms (16 %). Il est probable que ces effets ne soient pas liés à une action au niveau des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, mais qu'ils résultent plutôt d'une interaction avec les canaux sodiques dépendants du potentiel d'action du muscle cardiaque. L'action du dolasétron et de son métabolite réduit a été mise à l'essai sur une sous-unité  $\alpha$  clonée du canal sodique du muscle cardiaque humain; on a observé une inhibition importante des canaux seulement à des concentrations excédant 10  $\mu$ M.

#### ***In vivo***

On a évalué la capacité du dolasétron et de ses métabolites à inhiber les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> *in vivo* en examinant leur capacité à inhiber le réflexe Bezold-Jarisch (RBJ), chute réflexe transitoire de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque provoquée par l'administration de petites doses de sérotonine par voie intraveineuse. Chez le rat anesthésié, le dolasétron et ses métabolites ont tous inhibé le RBJ proportionnellement à la dose. Toujours chez le rat anesthésié, l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 0,14 mg/kg de dolasétron ou de son métabolite réduit a complètement supprimé le RBJ pendant toute la durée de l'expérience (85 minutes). L'administration par voie orale d'une dose de 1 mg/kg de dolasétron a occasionné une inhibition rapide (< 10 minutes) et essentiellement totale du RBJ au cours de la 1<sup>re</sup> heure ayant suivi l'administration; une inhibition importante (50 %) était toujours présente à la fin de la période d'observation d'une durée de 4 heures.

L'activité antiémétique du dolasétron a été établie chez le furet et le chien. Une dose unique  $\geq$  0,5 mg/kg de dolasétron administrée par voie orale ou 2 doses  $\geq$  0,5 mg/kg de dolasétron administrées par voie intraveineuse (respectivement 30 minutes avant et 45 minutes après l'administration de cisplatine à raison de 10 mg/kg par voie intraveineuse) ont suffi à réduire sensiblement le nombre de vomissements occasionnés par le cisplatine pendant la période d'observation d'une durée de 4 heures. De même, 2 doses de 0,5 mg/kg du métabolite réduit de dolasétron administrées par voie intraveineuse ont exercé un effet antiémétique important. Chez des beagles conscients, l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de dolasétron de 0,1 à 0,3 mg/kg, 30 minutes avant l'administration de cisplatine par voie intraveineuse, a prolongé de façon appréciable l'intervalle précédant le 1<sup>er</sup> épisode émétique et réduit de

façon appréciable le nombre d'épisodes émétiques pendant la période d'observation d'une durée de 6 heures.

Chez des chiens conscients, l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 4 mg/kg/jour de dolasétron pendant 5 jours n'a eu pratiquement aucun effet significatif sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Chez des chiens anesthésiés, l'administration par voie intraveineuse d'une dose de 0,5 à 4,0 mg/kg de dolasétron n'a pas exercé d'effet notable sur les réflexes cardiovasculaires; toutefois, l'administration par voie intraveineuse d'une dose cumulative de 18,5 mg/kg a réduit la valeur  $dp/dt_{max}$  du ventricule gauche (vitesse maximale de croissance de la pression dans le ventricule gauche pendant la systole); l'ajout d'une dose de 12,5 mg/kg a considérablement réduit la tension ventriculaire gauche, la tension artérielle générale et la fréquence cardiaque.

Même à de fortes doses de dolasétron, pendant les tests *in vivo* chez la souris ou le rat, on n'a noté aucun effet manifeste sur le comportement, la température corporelle, l'activité antinociceptive, l'activité anti-inflammatoire, l'action anesthésique locale, les torsions convulsives, la latence de rétraction de la queue, le potentiel convulsif, la relaxation musculaire et les effets anxiolytiques.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce	DL <sub>50</sub> et limites de confiance de 95 % (mg/kg)	
	Voie orale	Voie intraveineuse
Souris	545 (469 à 611)	165 (155 à 175)
Rat	446 (373 à 521)	150 (142 à 158)

Après l'administration d'une dose unique de 300 à 2 200 mg/kg par voie orale et d'une dose unique de 100 mg/kg à 224 mg/kg par voie intraveineuse à des souris et à des rats, les signes cliniques observés touchaient principalement le système nerveux central. Après l'administration par voie orale, on a constaté des signes de dépression chez la quasi-totalité des souris et des rats, ainsi que des convulsions à  $\geq 525$  mg/kg chez la souris et à  $\geq 700$  mg/kg chez le rat. Après l'administration par voie intraveineuse, on a noté des tremblements ou des signes de dépression à toutes les doses chez la souris et à des doses  $\geq 112$  mg/kg chez le rat, ainsi que des convulsions à des doses  $\geq 140$  mg/kg chez la souris et à des doses  $\geq 126$  mg/kg chez le rat. Chez les 2 espèces, la plupart des signes cliniques sont apparus en l'espace de quelques minutes après l'administration par voie orale et par voie intraveineuse, et ils ont persisté pendant environ 5 heures ou jusqu'à la mort de l'animal. À l'œil nu, l'autopsie n'a révélé aucun effet toxique sur les organes cibles, que le médicament ait été administré par voie orale ou par voie intraveineuse, et la mort semblait attribuable aux effets sur le système nerveux central.

Chez le beagle, on n'a observé aucun signe clinique indésirable à des doses atteignant 5 mg/kg par voie orale et 4,5 mg/kg par voie intraveineuse. À des doses plus élevées ( $\geq 10$  mg/kg par voie orale et  $\geq 6$  mg/kg par voie intraveineuse), l'effet indésirable le plus courant était les vomissements. À 30 mg/kg par voie intraveineuse, on a aussi observé les effets suivants : larmoiement, salivation excessive, tremblements, mouvement de mastication et essoufflement. Chez le macaque de Buffon (singe), le mésylate de dolasétron a été bien toléré à des doses atteignant 200 mg/kg par voie orale et 30 mg/kg par voie intraveineuse.

## **Toxicité subaiguë**

Le dolasétron a été administré par voie orale à des rats à des doses de 200, de 300, de 400 ou de 500 mg/kg/jour pendant 1 mois; au cours des 2 dernières semaines, le médicament était administré le matin, lorsque les animaux étaient à jeun. Les effets cliniques, notamment la dépression, l'ataxie et les tremblements, ont été observés à  $\geq 300$  mg/kg/jour seulement lorsque les rats recevaient le médicament à jeun. On a constaté une augmentation du poids moyen du foie chez les femelles qui recevaient 200 mg/kg/jour et  $\geq 400$  mg/kg/jour. La mort est survenue à  $\geq 400$  mg/kg/jour chez les mâles et à  $\geq 300$  mg/kg/jour chez les femelles. Les effets toxiques sur les organes cibles ont semblé toucher le rein ou l'uretère aux doses de 500 mg/kg/jour (mâles) et de 400 mg/kg/jour (femelles). Chez le rat, l'administration de doses atteignant 100 mg/kg/jour par gavage oral pendant 3 mois n'a entraîné aucun signe clinique lié au traitement. À l'examen à l'œil nu et à l'examen histopathologique, on n'a relevé aucune anomalie liée au traitement pour aucune des doses; on a toutefois enregistré une augmentation du poids corporel, de la consommation d'aliments et du poids relatif du foie chez les femelles qui recevaient une dose de 100 mg/kg.

Pendant 1 mois, on a administré à des rats des doses de 0, de 15, de 30 et de 60 mg/kg/jour par voie intraveineuse (injection dans une veine de la queue). Dans le groupe recevant 60 mg/kg/jour, pendant la 1<sup>re</sup> semaine, 3 mâles sur 18 ont eu des convulsions et certains rats étaient moins actifs. Sinon, les principaux effets observés ont été des lésions au point d'injection, liées à la dose ( $\geq 30$  mg/kg/jour) et caractérisées par une inflammation, une hémorragie et une nécrose; ces lésions se sont soldées par un accroissement de l'hématopoïèse extramédullaire dans la rate, et une augmentation du poids relatif de la rate (60 mg/kg/jour chez les mâles seulement).

Chez les beagles qui ont reçu des doses atteignant 100 mg/kg/jour par voie orale pendant 1 ou 2 semaines, on a observé une augmentation des vomissements proportionnelle à la dose à partir de  $\geq 10$  mg/kg/jour. On a en outre noté des tremblements et une salivation excessive à  $\geq 20$  mg/kg/jour ainsi que des signes de dépression à  $\geq 50$  mg/kg/jour. Chez un mâle qui avait reçu 100 mg/kg/jour pendant 1 semaine, on a enregistré une perte de poids de 10 % alors que chez une femelle qui recevait 100 mg/kg/jour, la mort est survenue le 4<sup>e</sup> jour à la suite de convulsions. Aucune modification liée au traitement n'a été notée à l'autopsie. Les doses de 1 mg/kg/jour et de 3 mg/kg/jour administrées par voie intraveineuse pendant 1 mois ont été bien tolérées. À la dose de 6 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse, les vomissements étaient fréquents, mais aucun effet lié au traitement n'a été noté à l'examen clinique ni à l'autopsie. Les tracés électrocardiographiques enregistrés chez tous les chiens avant la 1<sup>re</sup> dose, puis 2 heures après la 5<sup>e</sup> et la 28<sup>e</sup> dose, et 24 heures après la 28<sup>e</sup> dose étaient normaux et ne différaient aucunement des tracés de départ.

Chez le singe, le mésylate de dolasétron a été bien toléré lorsqu'il était administré, par gavage oral, à des doses atteignant 100 mg/kg/jour pendant 1 semaine ou à des doses atteignant 50 mg/kg/jour pendant 3 mois, et lorsqu'il était administré par voie intraveineuse à des doses atteignant 10 mg/kg/jour pendant 3 mois. On n'a observé aucun effet indésirable lié au traitement sur le plan des signes cliniques, du poids corporel et des organes de même que lors de l'examen à l'œil nu et de l'examen histopathologique.

## **Toxicité chronique**

Des rats Sprague-Dawley à jeun ont reçu chaque jour par voie orale des doses de 0, de 30, de 75 ou de 400 mg/kg/jour de dolasétron pendant 12 mois. Exception faite de convulsions sporadiques à toutes les doses chez les mâles et à  $\geq 75$  mg/kg/jour chez les femelles, les doses de 30 mg/kg/jour et de 75 mg/kg/jour ont été généralement bien tolérées. Les effets importants liés au traitement ont été la mort à 400 mg/kg/jour à partir du 20<sup>e</sup> jour (28 % de mortalité, le taux étant 2 fois plus élevé chez les mâles que chez les femelles) ainsi que quelques épisodes de tremblements et de diminution de l'activité, qui étaient plus fréquents chez les mâles et parfois suivis de la mort. La principale cause de décès était une toxicité touchant les organes cibles, notamment des lésions de l'appareil urinaire et du rein. Dans les deux cas, les lésions sont survenues à 400 mg/kg/jour et se caractérisaient par les signes suivants : urines rouges ou brunes s'accompagnant d'hématurie à l'analyse (mâles seulement); dégénération du tube contourné proximal,

caractérisée par une vacuolisation cytoplasmique, une augmentation de la granularité cytoplasmique ainsi qu'une pycnose ou une desquamation nucléaires (mâles et femelles); irritation épithéliale réversible des voies urinaires basses (mâles seulement), caractérisée par une ulcération ou une nécrose, une hémorragie, une inflammation purulente ou une hyperplasie réactive de l'urothélium au niveau du bassinnet du rein, de l'uretère ou de la vessie; augmentation passagère et réversible des concentrations d'azote uréique sanguin à 6 mois (mâles).

Chez le chien, le dolasétron a été administré par voie orale à des doses de 0, de 3, de 10, de 15 ou de 20 mg/kg/jour pendant 12 mois. Le seul effet lié au traitement a été les vomissements à  $\geq 10$  mg/kg/jour et une salivation excessive à  $\geq 15$  mg/kg/jour. Les tracés électrocardiographiques enregistrés 2 heures, puis 18 heures après l'administration (ou 15 heures après l'administration chez les chiens qui recevaient la dose de 3 mg/kg) après 6 et 12 mois de traitement et après 1 mois de rétablissement étaient tous dans les limites des valeurs normales. L'examen histopathologique de l'uretère au niveau du bassinnet du rein a montré une lésion cellulaire inflammatoire mixte chez les chiens témoins et les chiens traités. Du point de vue histologique, la lésion différait de celle observée chez le rat, n'était associée à aucune altération des paramètres de la chimie clinique ou de l'analyse d'urines, et n'était pas considérée comme liée au traitement.

Chez l'humain, la portée des lésions de l'appareil urinaire provoquées par le dolasétron chez le rat est minime puisque ces lésions sont survenues seulement chez les rats à jeun à  $\geq 400$  mg/kg/jour par voie orale, ce qui correspond à environ 140 fois la dose clinique maximale. Ces lésions de l'appareil urinaire n'ont pas été observées chez le rat après l'administration par voie intraveineuse de 120 mg/kg/jour pendant 5 jours ou de 60 mg/kg/jour pendant 1 mois, ni après l'administration par voie orale ou intraveineuse du dolasétron chez le lapin, le chien et le singe.

### **Mutagénicité et carcinogène**

Le mésylate de dolasétron s'est révélé non génotoxique dans les épreuves suivantes : le test d'Ames, le test d'aberration chromosomique des lymphocytes chez le rat, le test de mutation des cellules (HGPRT) d'ovaire de hamster chinois (CHO), le test de synthèse d'ADN non programmée des hépatocytes chez le rat et le test du micronoyau chez la souris.

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène du dolasétron chez des souris CD-1, on a observé une augmentation statistiquement significative ( $p < 0,001$ ) de l'incidence des adénomes hépatocellulaires et des cancers combinés chez les souris mâles ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de dolasétron par voie orale. Au cours de cette étude, les souris ont reçu du mésylate de dolasétron par voie orale à raison de 75, de 150 ou de 300 mg/kg/jour. On n'a pas observé d'augmentation de l'incidence des tumeurs du foie à la dose de 75 mg/kg/jour chez la souris mâle et jusqu'à concurrence de 300 mg/kg/jour chez la souris femelle.

Lors d'une étude d'une durée de 24 mois sur le pouvoir carcinogène chez le rat Sprague-Dawley, le mésylate de dolasétron administré par voie orale ne s'est pas révélé tumorigène à des doses atteignant 150 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour chez la femelle.

### **Reproduction et tératologie**

Des études de reproduction et de tératologie ont été réalisées chez le rat et le lapin. Les rates ont reçu du mésylate de dolasétron à des doses atteignant 100 mg/kg par voie orale ou 60 mg/kg par voie intraveineuse du 7<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation; les lapines ont reçu des doses atteignant 100 mg/kg par voie orale ou 20 mg/kg par voie intraveineuse du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de la gestation. Le mésylate de dolasétron n'a eu d'effet à aucune dose sur les paramètres de la reproduction (taux d'implantation, taux de résorptions fœtales, perte d'ovules fécondés avant ou après l'implantation, corps jaune ou fœtus viables) après l'administration par voie intraveineuse chez le rat et le lapin, et après l'administration par voie orale chez le rat. Chez le lapin, après l'administration par voie orale, on a observé, dans tous les groupes, un pourcentage triple ou

quadruple de résorptions fœtales précoces et une augmentation significative des pertes d'ovules fécondés après l'implantation. Toutefois, ces effets étaient considérés comme découlant de la baisse de l'apport alimentaire de la mère et d'une diminution du poids maternel. Aucun signe d'effet tératogène n'a été observé à aucune des doses après l'administration par voie intraveineuse ou orale. L'examen des fœtus n'a révélé aucune anomalie des tissus mous, des viscères ou du squelette qui semblait liée au médicament.

Des doses de 0, de 20, de 60 et de 100 mg/kg/jour de mésylate de dolasétron ont été administrées par voie orale à des rates 14 jours avant la reproduction de même que pendant la reproduction, la gestation et la lactation. Aucune dose n'a été associée à un effet sur la fertilité, telle que mesurée par l'intervalle précédant l'accouplement, la copulation et les indices de fertilité. L'évaluation des petits de la filiale F<sub>1</sub> exposés *in utero* et durant la lactation n'a révélé aucun effet lié au traitement sur la survie, sur la croissance et sur la performance de reproduction subséquente. Les petits de la filiale F<sub>2</sub> se sont développés normalement.

Le mésylate de dolasétron n'a pas altéré la fertilité des rats mâles lorsqu'il était administré par voie orale à des doses atteignant 400 mg/kg/jour pendant 3 mois. Aucune anomalie congénitale n'a été observée chez les fœtus des femelles qu'on avait accouplées à des mâles traités par le dolasétron.

## BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. AROLE, A., H.R. KROLL, M. BROWN. Coronary vasospasm leading to an acute myocardial infarction after the administration of dolasetron, *Journal of Clinical Anesthesia*, 2005; 17:72-74.
2. BARNES, J.M., N.M. BARNES, S. CHAMPANERIA et coll. Characterization and autoradiographic localization of 5-HT<sub>3</sub> receptor recognition sites identified with [<sup>3</sup>H]-(S)-zacopride in the forebrain of the rat. *Neuropharmacol*, 1990; 29(11):1037-1045.
3. BOEIJINGA, P.H., M. GALVAN, B.M. BARON et coll. Characterization of the novel 5-HT<sub>3</sub> antagonists MDL 73,147EF (dolasetron mesilate) and MDL 74,156 in NG108-15 neuroblastoma x glioma cells. *Eur J Pharmacol*, 1992; 219:9-13.
4. BOXENBAUM, H., T. GILLESPIE, K. HECK et W. HAHNE. Human dolasetron pharmacokinetics: I. Disposition following single-dose intravenous administration to normal male subjects. *Biopharm Drug Dispos*, 1992; 13:693-701.
5. BOXENBAUM, H., T. GILLESPIE, K. HECK et W. HAHNE. Human dolasetron pharmacokinetics: II. Absorption and disposition following single-dose oral administration to normal male subjects. *Biopharm Drug Dispos*, 1993; 14:131-141.
6. BROOKS, B.J., R.J. GRALLA, R.A. CLARK et coll. Are serotonin antagonist antiemetics safe and effective in older patients receiving cisplatin? *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, mars 1993; 12:462 (résumé).
7. CONROY, T., P. CAPPELAERE, M. FABBRO et coll. Acute antiemetic efficacy and safety of dolasetron mesylate, a 5-HT<sub>3</sub> antagonist, in cancer patients treated with cisplatin. *Am J Clin Oncol*, 1994; 17(2):97 à 102.
8. HARMAN, G., K. RYAN, G. OMURA et coll. A double-blind, randomized, parallel study of two different dose regimens of intravenous dolasetron mesylate (DM) in patients receiving high dose ( $\geq 80$  mg/m<sup>2</sup>) cisplatin (CDDP) containing chemotherapy. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, mars 1994; 13:445 (résumé).
9. HECK, K., G.B. HOLMES, M.A. ADAMS et coll. A double-blind, placebo-controlled, dose-rising tolerance study of intravenous MDL 73,147EF in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 1992; 51(2):186 (résumé).
10. HESKETH, P.J. et D.R. GANDARA. Serotonin antagonists: a new class of antiemetic agents. *J Natl Cancer Inst*, 1991; 83(9): 613-620.
11. HIGGINS, G.A., J.G. KILPATRICK, K.T. BUNCE et coll. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol*, 1989; 97:247-255.
12. HUEBERT, N.D., J.J. SCHWARTZ, C. HINZE et K.D. HAEGELE. Bioavailability and the effect of food on the pharmacokinetics of dolasetron mesylate and its active metabolite MDL 74,156 in man. *Br J Clin Pharmacol*, janv. 1994; 37(1):120-121 (résumé).
13. KRIS, M.G., S.M. GRUNBERG, R.J. GRALLA et coll. Dose-ranging evaluation of the serotonin antagonist dolasetron mesylate in patients receiving high-dose cisplatin. *J Clin Oncol*, 1994; 12(5):1045-1049.



14. LANDRIAULT, H., J. SPENARD, E. DEMPSEY et coll. Pharmacokinetics of dolasetron mesylate in elderly volunteers. *J Clin Pharmacol*, 1994; 34:1018 (résumé).
15. LIFSEY, D.S., R.J. GRALLA, R.A. CLARK et R.C. KLINE. Electrocardiographic changes with serotonin antagonist antiemetics: Rate of occurrence and clinical relevance. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, mars 1993; 12:463 (résumé).
16. MILLER, R.C., M. GALVAN, M.W. GITTOS et coll. Pharmacological properties of dolasetron, a potent and selective antagonist at 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Drug Dev Res*, 1993; 28:87-93.
17. MINER, W.D., G.J. SANGER et D.H. TURNER. Evidence that 5-hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis. *Br J Cancer*, 1987; 56:159-162.
18. PLEZIA, P., M. MODIANO, D. ALBERTS et coll. A double-blind, randomized, parallel study of two doses of intravenous MDL 73,147EF in patients receiving high dose cisplatin (CDDP)-containing chemotherapy. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, 1992; 11(28):407 (résumé).
19. SORENSEN, S.M., T.M. HUMPHREYS et M.G. PALFREYMAN. Effect of acute and chronic MDL 73,147EF, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, on A9 and A10 dopamine neurons. *Eur J Pharmacol*, 1989; 163:115-118.