

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ONDANSETRON-ODAN (Comprimés d'ondansétron)

Comprimés d'ondansétron (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), 4 mg et 8 mg

Antiémétique
(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Odan Laboratories Ltd.
325 Stillview Avenue
Pointe-Claire, QC
Canada H9R 2Y6

Date de Préparation:
11 Mars 2013

Control # 160009

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
MICROBIOLOGIE	25
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

Monographie de Produit

ONDANSETRON-ODAN

(Comprimés d'ondansétron)

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 4 mg et 8 mg d'ONDANSETRON-ODAN (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron)	lactose Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

ONDANSETRON-ODAN (chlorhydrate d'ondansétron) est indiqué :

- pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie émétogène (y compris le cisplatine à fortes doses) et à la radiothérapie;
- pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires.

Pédiatrie (< 18 ans)

Post-chimiothérapie

À ce jour, l'utilisation clinique d'ondansétron chez l'enfant est limitée, mais ce produit s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le chlorhydrate d'ondansétron n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Post-radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité d'ONDANSETRON-ODAN après la radiothérapie chez des enfants de tout groupe d'âge n'ont pas été établies. ONDANSETRON-ODAN n'est donc pas indiqué dans cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

L'innocuité et l'efficacité d'ONDANSETRON-ODAN n'ont pas été établies chez des enfants de tout groupe d'âge pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires. ONDANSETRON-ODAN n'est donc pas indiqué dans cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Post-chimiothérapie et radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité de chlorhydrate d'ondansétron se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'emploi d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. ONDANSETRON-ODAN n'est donc pas indiqué dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui le composent. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée en même temps que l'ondansétron.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ont manifesté des réactions encore plus marquées lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament appartenant à la même classe. L'administration d'un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃ n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité même légère à ce type de médicament.

Allongement de l'intervalle QT : L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la dose et du taux de perfusion. En outre, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant l'ondansétron après la commercialisation de ce produit. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire de type polymorphe. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de

palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourrait développer cette anomalie, y compris ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- 65 ans ou plus
- allongement de l'intervalle QT/QTc initial;
- présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente);
- bradycardie (< 50 battements par minute)
- troubles neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déficits nutritionnels (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

Ondansétron ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance d'une dose de 8 mg d'ondansétron administrée par voie intraveineuse a diminué de façon significative, et la demi-vie sérique a significativement augmenté. Dans les cas d'atteinte hépatique modérée ou sévère, il est par conséquent recommandé de réduire la dose et de ne pas dépasser 8 mg/jour. La dose peut être administrée en une seule fois, par voie orale ou intraveineuse.

Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant des signes d'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du médicament.

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Comme l'ondansétron est métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les agents

qui déclenchent ou inhibent la libération de ces enzymes peuvent modifier la clairance et, par conséquent, la demi-vie de l'ondansétron.

Compte tenu des données existantes, on ne recommande cependant pas d'adapter la posologie de ce dernier chez les sujets qui prennent des médicaments métabolisés par cette voie enzymatique.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'ondansétron chez la femme enceinte n'a pas été établie. Chez l'animal, l'ondansétron n'est pas tératogène. Cependant, étant donné que les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réaction chez l'humain, l'utilisation d'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Femmes qui allaitent : Chez le rat, l'ondansétron passe dans le lait maternel, mais on ne sait pas s'il en est de même chez la femme. Cependant, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par l'ondansétron.

Pédiatrie (< 3 ans) : On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Ondansétron a été administré à plus de 2 500 patients dans le monde au cours d'études cliniques contrôlées et il a été bien toléré.

Les effets indésirables le plus fréquemment mentionnés dans ces études cliniques contrôlées étaient la céphalée (11 %) et la constipation (4 %). Des bouffées vasomotrices ou des sensations de chaleur ont également été signalées (< 1 %).

Cardiovasculaire :

Il existe quelques rares rapports de tachycardie, d'angor (douleurs thoraciques), de bradycardie, d'hypotension, de syncope et d'altérations de l'ECG.

Système nerveux central :

Il existe de rares rapports de convulsions. Des troubles du mouvement et des dyskinésies ont été signalés à une fréquence de 0,1 à 0,3 % dans deux études cliniques d'envergure portant sur l'ondansétron.

Peau :

Des éruptions cutanées se sont manifestées chez environ 1 % des patients recevant de l'ondansétron.

Hypersensibilité :

De rares réactions d'hypersensibilité immédiate, parfois sévères, y compris l'anaphylaxie, le bronchospasme, l'urticaire et l'oedème angioneurotique, ont été signalées.

Réactions locales :

Douleur, érythème et brûlure ont été signalés au site d'injection.

Métabolisme :

Des augmentations transitoires de l'ALT et de l'AST, dépassant de deux fois la limite supérieure de la normale, ont été observées chez environ 5 % des patients. Ces augmentations ne semblaient pas liées à la dose ni à la durée du traitement. Il existe des rapports sur des cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des cancéreux recevant des médicaments de façon concomitante, y compris des produits et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas claire. Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

Divers :

Il y a eu des rapports de douleurs abdominales, de faiblesse et de xérostomie

Organes des sens :

On a signalé de rares troubles visuels transitoires (p. ex., vision brouillée) pendant, ou peu de temps après, l'administration intraveineuse d'ondansétron, surtout à des vitesses de perfusion égales ou supérieures à 30 mg en 15 minutes.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Plus de 250 millions de patients-jours de traitement par le chlorhydrate d'ondansétron ont été effectués depuis le lancement international du produit. Les effets suivants ont été signalés spontanément durant la période post-commercialisation de chlorhydrate d'ondansétron; le lien entre ces effets et l'ondansétron n'est toutefois pas toujours clairement établi.

Le tableau des effets indésirables chez les enfants et les adolescents a été comparable à celui qui a été observé chez les adultes.

Troubles généraux :

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité par exemple, oedème de la glotte, stridor, laryngospasme et arrêt cardiorespiratoire, ont également été signalés.

Troubles cardiovasculaires :

Il y a eu de rares cas (< 0,01 %) d'infarctus du myocarde, d'ischémie myocardique, d'angor, de douleur thoracique avec ou sans sous-décalage du segment S-T, d'arythmies (y compris la tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, les extrasystoles ventriculaires et la fibrillation auriculaire), d'altérations de l'ECG (y compris le bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré), de palpitations et de syncope.

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque et une mort soudaine ont été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles oculaires :

Il y a eu des cas très rares de cécité transitoire à la suite du traitement par l'ondansétron, généralement avec le schéma posologique recommandé et principalement durant l'administration intraveineuse.

Dans la majorité des cas signalés, la cécité n'a pas duré plus de 20 minutes. Si la plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, dont le cisplatine, quelques cas de cécité transitoire sont survenus après l'administration d'ondansétron pour le traitement des nausées ou vomissements postopératoires et en l'absence de cisplatine. Quelques cas de cécité transitoire ont été déclarés comme étant d'origine corticale.

Troubles hépatobiliaires :

On a parfois signalé des augmentations asymptomatiques des valeurs de la fonction hépatique.

Troubles du système nerveux :

Des épisodes transitoires d'étourdissements (< 0,01 %) ont été signalés pendant ou après la perfusion i.v. d'ondansétron.

Des cas peu fréquents (< 1 %) évoquant des réactions extrapyramidales y compris des crises oculogyres ou des réactions dystoniques (dyskinésie oro-faciale, opisthotonos, tremblements, etc.), des troubles du mouvement et des dyskinésies ont été signalés sans séquelles cliniques persistantes probantes.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

On fait état de très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses (y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique). Ces cas sont survenus chez des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à ces réactions bulleuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Des études spécifiques démontrent qu'il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques lorsque l'ondansétron est administré avec de l'alcool, du témazépam, du furosémide, du tramadol ou du propofol.

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 1A2. Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron pouvant pallier à une hausse ou à une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté que les patients traités par des inducteurs de CYP 3A4 (c.-à-d.

phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron. Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition d'une enzyme ou du ralentissement de l'activité enzymatique (par ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP 2D6).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc : L'emploi concomitant d'Ondansétron et des médicaments allongeant l'intervalle QTc doit être envisagé avec prudence pour déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque éventuel. Les médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle QTc et/ou torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les exemples figurant dans la liste suivante. Les classes chimiques et pharmacologiques y figurent bien que ce ne soit pas nécessairement tous les médicaments de ces classes qui soient en cause dans l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes :

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p.ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halpéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta 2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques :

Il est déconseillé d'utiliser Ondansétron en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les suivants:

- diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés;
- laxatifs et lavements;
- amphotéricine B;
- corticostéroïdes à forte dose.

Les listes de médicaments pouvant interagir avec Ondansetron, présentées ci-dessus, ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter les sources d'information mises à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

Des études menées auprès d'un nombre limité de sujets indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

Compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron a été administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

La dose initiale de chlorhydrate d'ondansétron doit être administrée avant la chimiothérapie, suivie de doses d'entretien adaptées à la sévérité anticipée des vomissements causés par les différents traitements anticancéreux. Une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée. L'intensité de la stimulation émétogène détermine le choix de la posologie (voir Posologie recommandée et modification posologique).

Posologie recommandée et modification posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte :

Chimiothérapie fortement émétogène (p. ex., traitement comprenant du cisplatine)

Dose initiale pour la prévention des vomissements durant les 24 premières heures de la chimiothérapie :

Une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc proportionnel à la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Cardiovasculaire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie).

Post-chimiothérapie :

Après les 24 premières heures, 8 mg d'ONDANSETRON-ODAN administrés par voie orale toutes les 8 heures¹ pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

¹ L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie n'a été établie que chez les adultes recevant une chimiothérapie comportant des agents moins émétogènes. Dans les cas de chimiothérapie plus émétogène, la décision d'administrer le médicament 2 ou 3 fois par jour doit se fonder sur l'évaluation des besoins et la réponse de chaque patient.

L'efficacité d'ONDANSETRON-ODAN dans les cas de chimiothérapie fortement émétogène peut être augmentée par l'adjonction d'une seule dose intraveineuse de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone administrée avant la chimiothérapie.

Chimiothérapie moins émétogène (p. ex., traitement comprenant du cyclophosphamide, de la doxorubicine, de l'épirubicine, du fluorouracile et du carboplatine)

Dose initiale :

Un comprimé de 8 mg d'Ondansetron par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie.

Post-chimiothérapie :

Un comprimé d'Ondansetron de 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Chez l'enfant :

À ce jour, l'utilisation clinique d'Ondansetron chez l'enfant est limitée, mais ce médicament s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. Après le traitement, un comprimé d'ONDANSETRON-ODAN à 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez les adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie :

Chez l'adulte :

Dose initiale :

Un comprimé ONDANSETRON-ODAN à 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

Post-radiothérapie :

Un comprimé ONDANSETRON-ODAN à 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures après une séance de traitement, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Chez l'enfant :

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les enfants.

Chez la personne âgée :

L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements postopératoires :

Chez l'adulte :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, ONDANSETRON-ODAN peut être administré par voie orale à raison d'une seule dose de 16 mg une heure avant l'anesthésie. Ou bien, une dose unique de 4 mg peut être administrée en injection intraveineuse lente au moment de l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires, il est recommandé d'administrer une dose unique de 4 mg en injection intraveineuse lente.

Chez l'enfant :

Le chlorhydrate d'ondansétron n'a pas été employé chez les enfants pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements postopératoires (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

L'expérience clinique dans l'emploi de chlorhydrate d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Patients présentant une atteinte rénale ou hépatique :

Atteinte rénale :

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose ou la fréquence d'administration quotidienne, ni la voie d'administration.

Atteinte hépatique :

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg d'Ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose et de ne pas dépasser 8 mg par jour chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie intraveineuse ou orale.

Aucune étude n'a été menée à ce jour chez des patients souffrant d'un ictère.

Métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine

La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose unique de 8 mg i.v. d'ondansétron ne sont pas différents selon qu'il s'agit de patients considérés comme des métaboliseurs lents ou comme des métaboliseurs rapides de la spartéine et de la débrisoquine.

Aucune modification de la dose quotidienne ni de la fréquence d'administration n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

À ce jour, il existe peu de données sur le surdosage d'ondansétron. Des doses uniques de 84 mg et de 145 mg, et même des doses quotidiennes aussi importantes que 252 mg, n'ont causé que des effets indésirables légers. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron; par conséquent, quand un surdosage est soupçonné, on doit administrer un traitement symptomatique et d'appoint au besoin.

L'emploi d'ipéca dans les cas de surdose d'ondansétron n'est pas recommandé, car la réponse du patient sera probablement neutralisée par l'effet antiémétique de l'ondansétron.

La « cécité soudaine » (amaurose) pendant 2 ou 3 minutes, accompagnée de constipation sévère, s'est produite chez un patient ayant reçu 72 mg d'ondansétron i.v. en une seule dose. L'hypotension (et l'évanouissement) s'est produite chez un autre patient qui a pris 48 mg d'ondansétron par voie orale. Après perfusion de 32 mg du médicament en 4 minutes seulement, un épisode vaso-vagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Dans tous les cas, la résolution a été totale.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose. La surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate d'ondansétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃, qui forment un des sous-types de récepteurs de la sérotonine. La manière précise dont il supprime les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie n'est pas connue.

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone chémoréceptrice réflexogène de l'*area postrema*, située dans le plancher du quatrième ventricule. Par conséquent, le pouvoir antiémétique de l'ondansétron s'expliquerait par son action antagoniste sur la sérotonine spécifiquement aux récepteurs 5-HT₃ situés sur les neurones des systèmes nerveux périphérique ou central, ou les deux.

Le mécanisme d'action antiémétique de l'ondansétron dans les nausées et les vomissements postopératoires n'est pas connu.

Pharmacodynamie

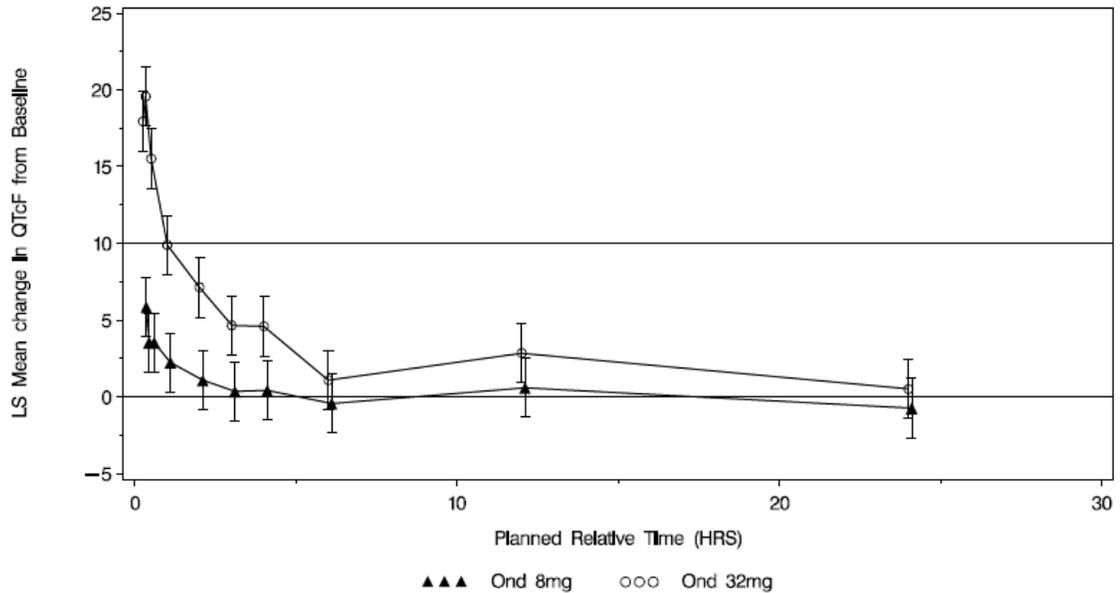
Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme humain ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, notamment CYP 1A2, CYP 2D6 et CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 3A4 joue un rôle de premier plan dans le métabolisme global de l'ondansétron. Étant donné l'abondance des enzymes pouvant métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou la disparition de l'une d'elles (p. ex., une déficience de l'isoenzyme CYP 2D6) sera vraisemblablement compensée par les autres enzymes et fera probablement peu varier, dans son ensemble, la clairance de l'ondansétron.

Électrocardiographie

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en santé. L'ondansétron a été évalué à doses uniques de 8 mg et 32 mg, administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. À la plus forte dose évaluée de 32 mg, un allongement de l'intervalle QTc corrigé selon la formule de Fridericia ($QT/RR^{0,33}=QTcF$) a été observé 15 minutes à 4 heures suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence maximale moyenne (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 19,6 (21,5) ms à 20 minutes. À la plus faible dose évaluée de 8 mg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé 15 minutes à 1 heure suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 5,8 (7,8) ms à 15 minutes. On s'attend à ce que l'importance de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grand si le taux d'infusion est plus rapide que 15 minutes. Il ne faut pas administrer une dose intraveineuse d'ondansétron à 32 mg.

Aucun effet lié au traitement sur le complexe QRS et l'intervalle P-R n'a été relevé aux doses de 8 ou 32 mg.

Différence moyenne des moindres carrés (IC à 90 %) dans l'intervalle QTcF entre le traitement et le placebo au fil du temps



Une étude d'évaluation par ECG n'a pas été réalisée dans le cas de l'administration d'Ondansetron par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg d'Ondansetron pourrait entraîner une augmentation moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC à 90 % - 2,1, 3,3) à l'état d'équilibre, laissant présager une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % - 21,1, 29,0).

L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc à la dose recommandée de 5 mg/m² chez les enfants n'a pas été étudiée, mais les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques laissent prévoir une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC à 90 % - 2,8, 10,7) aux concentrations plasmatiques maximales.

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1 1/2 heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. L'administration de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL. La perfusion i.v. continue de 1 mg/heure de ce médicament après une dose d'attaque de 8 mg a permis de maintenir les concentrations plasmatiques à plus de 30 ng/mL durant 24 heures.

La biodisponibilité absolue de l'ondansétron chez l'humain et sa liaison aux protéines plasmatiques sont d'environ 60 % et 73 %, respectivement.

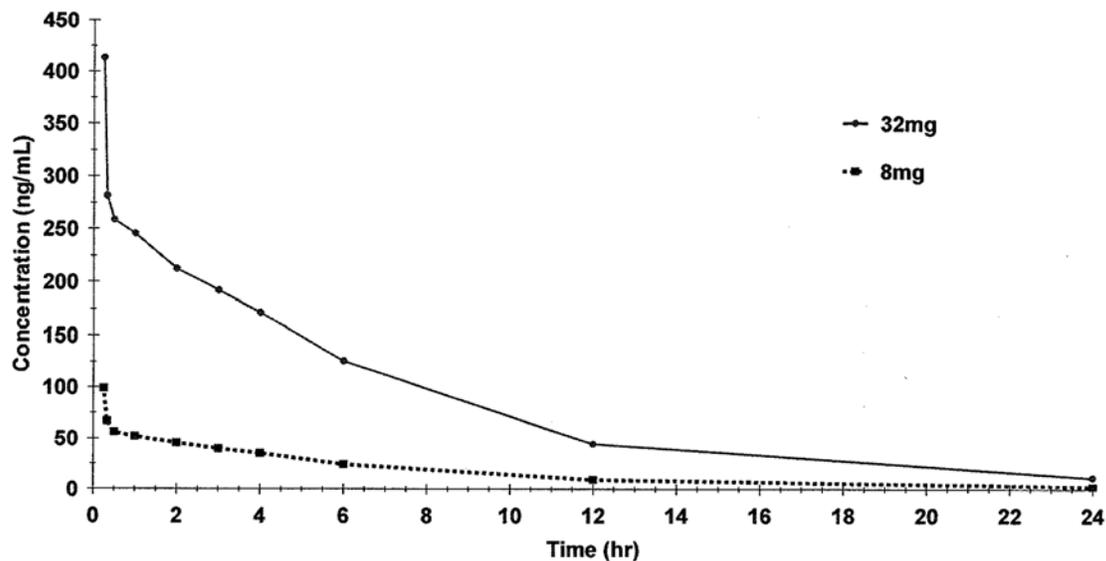
Administré par voie orale ou i.v., l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %) et les produits d'hydroxylation (10 %).

Après administration d'une dose de 8 mg par voie orale ou i.v., la demi-vie de l'ondansétron est de 3 ou 4 heures environ; chez les personnes âgées, elle peut atteindre 6 à 8 heures.

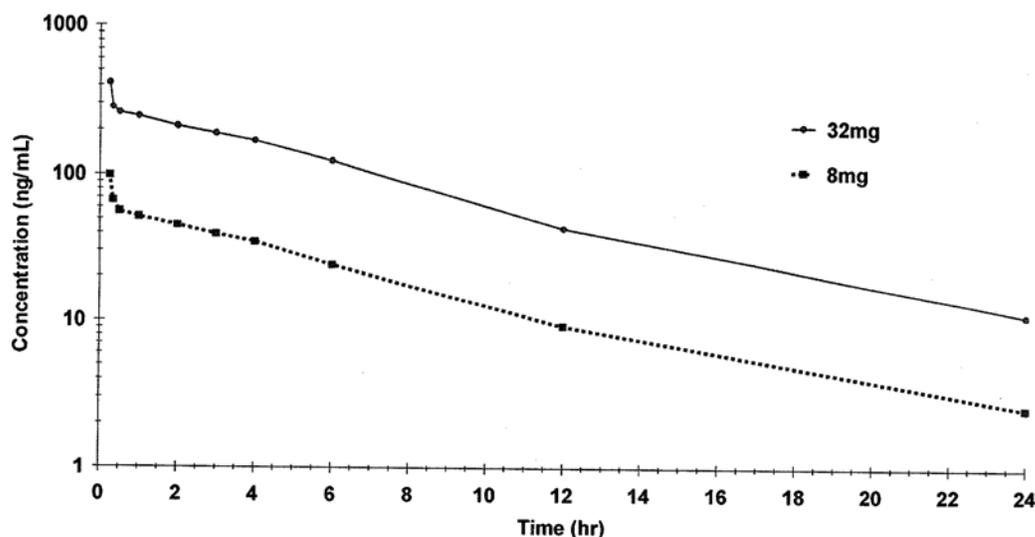
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

Variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, à des doses intraveineuses de 8 mg et 32 mg

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne, on a observé une réduction de l'aire sous la courbe (ASC), de la concentration maximale (C_{max}) et de la demi-vie de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance du médicament. Toutefois, en raison de la variabilité inter-sujets dans les données recueillies jusqu'à maintenant, aucun ajustement de la posologie ne peut être recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés d'ONDANSETRON-ODAN doit être conservé à la température de la pièce (15- 30 °C), dans un endroit sec.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé ONDANSETRON-ODAN à 4 mg :

Comprimés pelliculés, jaunes, ovales, marqués «ON» sur une face, et «4» sur l'autre face.

Chaque comprimé contient 4 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron) en plus des excipients suivants:

Lactose, Cellulose microcristalline, Croscarmellose Sodium, amidon prégélatinisé, Stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, la triacétine, oxyde de fer Jaune et dioxyde de titane.

Disponible dans un récipient en polyéthylène des comprimés de 10, 30 et 100 et en plaquette alvéolée de 10 comprimés.

Le comprimé ONDANSETRON-ODAN à 8 mg :

Comprimés pelliculés, jaunes, ovales, marqués «ON» sur une face, et «8» sur l'autre face.

Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron) en plus des excipients suivants:

Lactose, Cellulose microcristalline, Croscarmellose Sodium, amidon prégélatinisé, Stéarate de magnésium, hydroxypropyl méthylcellulose, la triacétine, oxyde de fer Jaune et dioxyde de titane.

Disponible dans un récipient en polyéthylène des comprimés de 10, 30 et 100 et en plaquette alvéolée de 10 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

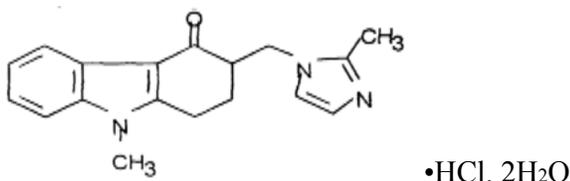
Substance pharmaceutique

Nom Propre USP : Chlorhydrate d'ondansétron
Ph. Eur : Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Non Chimique Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) méthyl]-4H-carbazol-4-one dihydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire C₁₈H₁₉N₃O.HCl.2H₂O (chlorhydrate dihydraté), 365,9 (chlorhydrate dihydraté)
C₁₈H₁₉N₃O (Ondansétron base), 293,4 (base)

Formule développée



Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité :

Le chlorhydrate d'ondansétron est peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans le méthanol, peu soluble dans l'alcool isopropylique et dans le dichlorométhane, très légèrement soluble dans l'acétone, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

Le profil de solubilité du chlorhydrate d'ondansétron dans l'eau est de 25mg/ml. Le profil quantitatif de solubilité aqueuse de pH de chlorhydrate d'ondansétron est de 28.57mg/ml à pH 2,0 ; 23,53 mg / ml à pH 3,0 et de 20,00 mg / ml à pH 6,0.

ESSAIS CLINIQUES

Résultats d'études

Les résultats d'études cliniques indiquant le nombre et le pourcentage des patients qui ont obtenu une réponse complète à l'ondansétron (aucun épisode émétique), pour les vomissements postopératoires ou consécutifs à la chimiothérapie, sont présentés dans les tableaux suivants.

Prévention des vomissements causés par la chimiothérapie- réponse sur une période de 24 heures		
Dose	ONDANSETRON[@] 3 doses de 0.15 mg/kg	Placebo[@] 3 doses de placebo
Nombre de patients	14	14
Réponse au traitement		
0 épisode d'émèse	2 (14%)	0 (0%)
1-2 épisodes d'émèse	8 (57%)	0 (0%)

@ résultats d'une étude initiale portant sur différentes posologies

Prévention des vomissements postopératoires- réponse sur une période de 24 heures*			
Traitement prophylactique par voie orale			
Dose	ONDANSETRON 16 mg 1f.p.j.	Placebo	Valeur de p
Nombre de patients	253	250	
Réponse au traitement			
0 épisode d'émèse	126 (50%)	79 (32%)	<0.001

*La majorité des participants aux études sur la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires par chlorhydrate d'ondansétron étaient des femmes adultes qui ont reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Prévention des vomissements causés par la radiothérapie- réponse sur une période de 24

heures ^{&}			
Traitement par voie orale			
Dose	ONDANSETRON 8 mg 3 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg 3 f.p.j.*	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement 0 épisode d'émèse	37 (97%)	20 (45%)	<0.001

& Résultats d'une étude réalisée chez des hommes et des femmes adultes recevant une seule dose élevée de radiothérapie (de 800 à 1 000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur ≥ 80 cm².

*Les patients ont reçu la première dose de ZOFRAN® en comprimé à 8 mg ou le métoclopramide (10 mg) 1 ou 2 heures avant la radiothérapie. Si la radiothérapie avait lieu le matin, 2 doses additionnelles du traitement à l'étude étaient administrées (1 comprimé en fin d'après-midi et 1 avant le coucher). Si la radiothérapie était en après-midi, les patients prenaient seulement 1 autre comprimé ce jour-là avant d'aller au lit. Les patients continuaient ensuite de prendre le médicament par voie orale à raison de trois comprimés par jour pendant 3 à 5 jours.

Études Pivot de biodisponibilité comparative

Une étude pivot de bioéquivalence, randomisée, ouvert, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique, croisée des comprimés de Chlorhydrate d'ondansétron 8mg (International Pharmaceutical Generics Ltd) et le produit de référence ZofranTM contenant Chlorydrate d'ondansétron 8 mg (fabriquée par GlaxoSmithKline Inc., USA), menée auprès de 24 (+2 adultes sains) adultes sains, à jeun et nourris.

Tableau Sommaire des données de biodisponibilité à jeun

<p style="text-align: center;">ONDANSETRON (1 x 80 mg) De données mesurées Aucune correction apportée aux puissances Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>					
Paramètre	Chlorhydrate d'ondansétron*	Zofran †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90% #	
				Limite inférieure	Limite supérieure
AUC _T (ng.hr/mL)	225.712	210.399	107.28	99.00	116.25
	248.841	229.313			
	(44.88)	(44.57)			
AUC _I (ng.hr/mL)	233.538	218.660	106.80	98.73	115.54
	256.740	236.960			
	(44.21)	(43.41)			
C _{max} (ng/mL)	32.154	31.405	102.38	94.0	111.51
	34.451	33.788			
	(36.96)	(41.04)			
T _{max} § (h)	2.19 (30.19)	2.19 (30.56)			
T _{1/2} § (h)	6.65 (39.07)	6.48 (31.72)			

* Chlorhydrate d'ondansétron, fabriqué par International Pharmaceutical Generics Ltd.

† Marque de référence canadienne Zofran, (fabriquée par GlaxoSmithKline Inc, USA).

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (%CV) seulement.

Indique le % de l'intervalle de confiance (90% ou 95%).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie :

Le furet est un excellent modèle expérimental pour vérifier la propriété antiémétique d'un médicament. Les vomissements peuvent être provoqués par des antinéoplasiques ou une irradiation pancorporelle. Ces traitements s'accompagnent de changements de comportement chez cet animal qui pourraient s'apparenter à ceux d'une personne nauséuse.

La propriété antiémétique de l'ondansétron a été évaluée chez le furet, mâle et femelle, à qui on a administré du cisplatine (9-10 mg/kg), du cyclophosphamide (200 mg/kg) ou qui a subi une irradiation (2 et 8 Gy, 250 kV). Des doses i.v. d'ondansétron (0,1-1 mg/kg) ont éliminé les vomissements causés par le cisplatine durant une période allant jusqu'à deux heures. Dans le cas des vomissements provoqués par le cyclophosphamide, des doses sous-cutanées d'ondansétron (0,5 mg/kg) les ont éliminés totalement; elles ont de plus diminué de façon significative les haut-le-coeur et ont retardé leur apparition.

Quant aux vomissements causés par l'irradiation, une dose de 0,5 mg/kg d'ondansétron seul a complètement et rapidement éliminé les haut-le-coeur et les vomissements.

Dans le cas des vomissements causés par le cyclophosphamide, l'effet antiémétique de l'ondansétron (0,1 mg/kg) est potentialisé chez le furet par l'addition de dexaméthasone (2-5 mg/kg). L'association ondansétron-dexaméthasone a produit une diminution significative des haut-le-coeur (65 %) et des vomissements (72 %).

Les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₃ sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. L'ondansétron agit vraisemblablement en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs localisés dans d'autres régions du système nerveux central. Les systèmes nerveux périphérique et central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une microinjection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₁ (maléate de méthiothépine) et 5-HT₂ (kétansérine) n'ont aucun effet.

L'ondansétron est très sélectif pour les récepteurs 5-HT₃; il ne se fixe que très peu aux autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT₁ ou 5-HT₂, les adrénorécepteurs α_1 , α_2 , β_1 ou β_2 , les récepteurs D₁ et D₂, les récepteurs muscariniques, nicotiniques, les récepteurs GABA_A et les récepteurs H₁ et H₂.

Cette spécificité pharmacologique de l'ondansétron pourrait expliquer l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux, qui sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D₂.

Chez le cobaye, parmi les effets secondaires de l'ondansétron se trouve l'augmentation de la vitesse de vidange gastrique liée à la dose, qui est significative à des doses de 0,01 à 0,1 mg/kg. Étant donné qu'une stase gastrique est fréquemment associée aux nausées, la stimulation de la motilité gastrique pourrait être un effet bénéfique de l'ondansétron.

Chez le chat, le chien et le singe, l'ondansétron n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou l'ECG, à des doses i.v. atteignant 3 mg/kg.

Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Un allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose a été observé dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée chez des sujets volontaires humains (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie - Électrocardiographie).

Pharmacocinétique :

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, après administration par voie orale ou i.v. de 1 mg/kg, la demi-vie plasmatique de l'ondansétron était inférieure à 1 heure, mais la demi-vie de ses métabolites était nettement plus longue. Les concentrations plasmatiques maximales de l'ondansétron chez le rat et le chien variaient de 351 à 419 ng/mL après administration i.v. et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose sur une plage posologique atteignant 30 fois la plus faible dose administrée. Dans des études portant sur des doses multiples, aucune accumulation d'ondansétron n'a été observée.

Chez l'animal, le médicament est presque complètement absorbé et il est rapidement métabolisé par N-déméthylation et hydroxylation de l'anneau indole, suivies d'une glucurono- et d'une sulfoconjugaison. Le métabolisme de premier passage est important après administration orale.

L'ondansétron et ses métabolites sont rapidement et largement distribués dans les tissus, atteignant des concentrations supérieures à celles du plasma. Chez le rat et le chien, l'ondansétron se fixe de façon réversible aux tissus contenant de la mélanine et de l'élastine. Chez le rat et l'humain, la fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 73 %; chez le chien, elle est légèrement plus faible (60 %). L'ondansétron et ses métabolites ne traversent que très faiblement la barrière hémato-encéphalique.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie :

Des études pharmacodynamiques *in vivo* ont porté sur les effets de l'ondansétron sur la vidange gastrique, le transit du grêle et la motilité oesophagienne.

Les doses d'ondansétron, aussi bien orales (16 mg, 3 f.p.j.) qu'intraveineuses (5-10 mg), n'ont eu aucun effet significatif sur la vidange gastrique chez des volontaires sains de même que chez des patients présentant un retard dans la vidange gastrique. Cependant, dans une étude, des doses i.v. de 8 mg ont de fait augmenté la vidange gastrique chez plus de la moitié des volontaires.

La perfusion i.v. de 1 mg ou de 5 mg d'ondansétron a eu tendance à augmenter le temps de transit du grêle, et des doses i.v. uniques de 10 mg d'ondansétron ont diminué la pression du sphincter inférieur de l'oesophage chez quelques sujets.

L'ondansétron ne modifie pas les résultats des tests psychomoteurs et ne cause pas de sédation.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des doses uniques d'ondansétron allant jusqu'à la DL₅₀ chez la souris et le rat ont généralement été bien tolérées. Les effets indésirables, y compris tremblements et comportement convulsif, ne se sont manifestés qu'à des doses approchant les valeurs létales.

Espèces	DL ₅₀ (mg/kg)	
	Voie orale	Voie i.v.
Souris	10-30	1,0-2,5
Rat	100-150	15-20

Tous les décès ont résulté des effets aigus du traitement, les signes cliniques observés traduisant des effets centraux associés à des comportements dépressifs. Ces effets n'ont pas été associés à des changements histopathologiques apparents dans le cerveau. La toxicité n'a touché aucun organe particulier.

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 semaines	Bien toléré
	i.v.	12	5 semaines	Bien toléré
Chien	Orale	7,5-25	5 semaines	Des réactions cliniques transitoires après l'administration ont été associées à des comportements dépressifs se manifestant aux plus fortes doses utilisées.
	i.v.	2-8	5 semaines	

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez le rat qui n'avait pas préalablement reçu d'ondansétron. Chez le rat et le chien, les réactions post-

administration comprenaient ce qui suit : ataxie, exophtalmie, mydriase, tremblements et altérations respiratoires. À forte dose, des augmentations de l'activité des enzymes hépatiques (ALT et AST) ont été notées. Des chiens ayant reçu 6,75 mg/kg/jour par voie i.v. ont présenté une irritation des veines, sous forme de constriction et d'épaississement, causant une certaine résistance à l'introduction de l'aiguille. Ces changements ont été observés après 7 jours de traitement, mais ont régressé quand la concentration de la dose a été réduite.

Toxicité chronique

Espèce	Durée	Dose maximale sans effet (mg/kg/jour)	Effets
Rat	18 mois	1	Généralement transitoires et associés aux plus fortes doses
Chien	12 mois	12	

Études de carcinogénéicité

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Souris	Orale	1-40 (dose max. 30)	2 ans	Aucune augmentation de la fréquence tumorale liée au traitement.
Rat	Orale	1-25 (dose max. 10)	2 ans	Rapport tumeurs bénignes/malignes inchangé et correspondant bien au profil pathologique des animaux étudiés.

L'ondansétron ne s'est révélé oncogène pour aucun des tissus.

Études de mutagénéicité

D'après les résultats des tests de mutagénéicité sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait post-mitochondrial de foie de rat, rien n'indique que le produit soit mutagène.

Il n'y a également aucune indication d'altération du matériel génétique d'après les études *in vitro* de mutations des cellules de mammifères V-79, de tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* utilisant des lymphocytes périphériques humains ou des études d'aberrations chromosomiques *in vivo* dans la moelle osseuse de la souris.

Reproduction et tératologie

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin même à des doses maximales n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour; lapin : 30 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable sur la gestation, le développement foetal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie foetale n'a été enregistrée chez le lapin après administration d'ondansétron par voie orale.

Au cours d'une étude de l'organogenèse, une légère toxicité a été notée chez les lapines qui avaient reçu la plus forte dose i.v. (4,0 mg/kg/jour). Les effets comprenaient une perte pondérale chez la mère et une augmentation de la fréquence de la mortalité foetale précoce. Dans une étude de fertilité chez le rat, il y a eu diminution, liée à la dose, du pourcentage des jeunes rats survivants de la génération F2, mais la signification de ce phénomène n'est pas claire.

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les foetus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites. L'ondansétron est retenu dans les yeux du foetus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez le rat, le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel est important. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma prélevé simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour 22 après la mise bas, n'a eu aucun effet sur la gestation, pas plus que sur le développement postnatal et l'accouplement des sujets de la génération F1. Le développement foetal de la génération F2 a été comparable à celui des témoins; cependant, le nombre d'implantations et de foetus viables a été moins important dans le groupe ayant reçu la plus forte dose que dans le groupe témoin.

RÉFÉRENCES

1. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of Ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S21-S24.
2. Bowman A, Allan SG, Warrington PS, Whelan JM, Smyth JM. Clinical trials and pharmacokinetics of Ondansetron Hydrochloride, a new antiemetic effective against platinum-induced vomiting. *Proceedings of the European Conference of Clinical Oncologists* 1987; 1063.
3. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC, Tyers MB. Pharmacological properties of Ondansetron Hydrochloride, a novel antagonist of 5-HT₃ receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 94:397-412.
4. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists. *Reviews in Neurosciences* 1988; 2:41-65.
5. Craig JB, Powell BL: Review. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987; 293:34-44.
6. Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet J-C, Ford HT, Challoner T, Coombes RC. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by Ondansetron Hydrochloride, a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; i:1461-1463.
7. Cunningham D, Turner A, Hawthorn J, Rosin RD. Ondansetron with and without dexamethasone to treat chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1989; i:1323.
8. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T. The efficacy and safety of Ondansetron Hydrochloride in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:137-139.
9. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61(1):56-60.
10. Higgins GA, Kilpatrick GT, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB. 5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97:247-255.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (Ondansetron Hydrochloride) when used as an anti-emetic in patients receiving anti-cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:659-662.
12. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(1):42-46.

13. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J. Ondansetron Hydrochloride, a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:389-391.
14. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S. Control of radiation-induced emesis with Ondansetron Hydrochloride. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:1089.
15. Priestman TJ. Clinical studies with Ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl):S29-S33.
16. Schmoll HJ. The role of Ondansetron in the treatment of emesis induced by noncisplatin-containing chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S35-S39.
17. Smith DB, Newlands ES, Spruyt OW, Begent RHJ, Rustin GJS, Mellor B, Bagshawe KD. Ondansetron plus dexamethasone: Effective anti-emetic prophylaxis for patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61(2):323-324.
18. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB. Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist Ondansetron Hydrochloride. *Cancer Treatment Rev.* 1987; 14:333-336.
19. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of Ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S15-S19.
20. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J: Ondansetron Hydrochloride in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988; 13:267.
21. Product Monograph, ZOFTRAN®, GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario L5N 6L4, Date of Revision: March 20, 2007.
22. Bioavailability Study, on file.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : INFORMATION POUR LE CONSOMMATEUR

ONDANSETRON-ODAN (Chlorhydrate d'ondansétron)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ONDANSETRON-ODAN et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ONDANSETRON-ODAN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ONDANSETRON-ODAN ne peut être obtenu que sous ordonnance de votre médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le nom de votre médicament est ONDANSETRON-ODAN (comprimés de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté). Ce médicament appartient à un groupe appelé antiémétiques.

ONDANSETRON-ODAN est utilisé pour :

- prévenir la nausée (sensation d'être malade) et les vomissements associés à la chimiothérapie émetogène et la radiothérapie.
- prévenir et traiter la nausée et les vomissements postopératoires.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. ONDANSETRON-ODAN aide à prévenir ce phénomène, vous épargnant donc les vomissements et les malaises.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ONDANSETRON-ODAN si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à tout ingrédient (voir « Les ingrédients non-médicinaux importants sont ») dans la composition d'ONDANSETRON-ODAN.
- vous êtes enceinte, ou qu'il est probable que

vous prenez des médicaments contenant du tramadol, ONDANSETRON-ODAN pourrait réduire son efficacité.

vous le deveniez, ou si vous allaitez un bébé. Cependant, il peut y avoir des circonstances où votre médecin pourrait vous conseiller de prendre ce médicament pendant votre grossesse.

- vous prenez de l'apomorphine (utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicinal est :

ONDANSETRON-ODAN contient du chlorhydrate d'ondansétron comme ingrédient médicinal.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Ondansétron-Odan contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, Croscarmellose Sodium hydroxypropyl méthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, triacétine, oxyde de fer jaune et le dioxyde de titane.

La présentation :

Les comprimés ONDANSETRON-ODAN sont offerts en deux concentrations : 4 mg et 8 mg d'ondansétron. Votre médecin décidera de la concentration qui vous convient le mieux.

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre ONDANSETRON-ODAN, parlez à votre médecin ou pharmacien si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à un des ingrédients entrant dans la composition d'ONDANSETRON-ODAN.
- Vous êtes enceinte ou s'il est probable que vous le deveniez.
- vous allaitez un bébé.
- vous souffrez de troubles hépatiques.

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, si vous avez des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursouffures sur le corps ou de l'urticaire, **communiquez immédiatement avec votre médecin. Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous indique de continuer le traitement.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Afin que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible, il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez y compris ceux que vous achetez sans ordonnance. Si

Si vous avez des problèmes de foie, votre dose pourrait être changée. Suivez les directives de votre

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Sur l'étiquette du contenant de votre médicament, vous devriez trouver des renseignements sur la fréquence des prises et la dose à prendre chaque fois. Si tel n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas une dose plus forte ou ne prenez pas votre médicament plus souvent qu'on vous l'a prescrit. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose. Si vous continuez à vomir, consultez votre médecin

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

La dose que vous prendrez et la fréquence des prises dépendront du risque de nausées et de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : Vous pourriez recevoir ONDANSETRON-ODAN avant et/ou après la chimiothérapie. La dose de ONDANSETRON-ODAN varie de 8 à 24 mg par jour (par voie orale) pendant une période allant jusqu'à 5 jours, selon les nausées et/ou vomissements que vous pourriez avoir à cause de la chimiothérapie.

Enfants (4 à 12 ans): Après la chimiothérapie, prendre 4 mg par voie orale (par la bouche), aux 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie

Adultes : Prendre 8 mg par voie orale (par la bouche), 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Après une séance de radiothérapie, prendre 8 mg par voie orale, aux 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

Adultes : Prendre 16 mg par voie orale (par la bouche) une heure avant l'anesthésie.

médecin.

Surdose :

Si, par accident, vous prenez une dose plus forte que celle qui vous a été prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

Oubli d'une dose:

Si vous oubliez de prendre une dose et que vous n'avez pas de nausées, prenez la dose suivante au moment prévu.

Par contre, si vous avez des nausées ou que vous vomissez, prenez une dose aussitôt que possible.

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, ne conservez pas votre médicament, sauf si le médecin vous le demande.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quand vous prenez ONDANSETRON-ODAN, il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation. Si tel est le cas, il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais prévenez votre médecin au moment de votre prochaine visite.

Si vos nausées ou vos vomissements persistent après avoir pris ONDANSETRON-ODAN, consultez votre médecin.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre médecin.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Odan Laboratories Ltd.
325 Stillview Avenue,
Pointe Claire, Quebec,
H9R 2Y6
Telephone: 514-428-1628
Fax: 514-428-9783

Dernière révision: 11 Mars 2013.