

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSepta-Ondansetron
(Comprimés d'Ondansetron)

Ondansetron 4 mg et 8 mg (Chlorhydrate d'Ondansetron)

Antiémétique
(antagoniste des récepteurs 5-HT3)

Septa Pharmaceuticals, Inc.,
7490 Pacific Circle, #1
Mississauga, Ontario
L5T 2A3

Date de Révision:
16 octobre 2012

Contrôle: 151167

Table des Matières

PARTIE I	RENSEIGNEMENTS POUR LES	3
	PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	
	RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE	3
	PRODUIT	
	INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
	CONTRE-INDICATIONS	4
	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
	EFFETS INDÉSIRABLES	6
	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
	POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
	SURDOSAGE	12
	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE	13
	CLINIQUE	
	CONSERVATION ET STABILITÉ	16
	FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET	16
	EMBALLAGE	
PARTIE II	RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUE	17
	ESSAIS CLINIQUES	18
	PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
	MICROBIOLOGIE	23
	TOXICOLOGIE	23
	RÉFÉRENCES	26

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
PrSEPTA-ONDANSETRON
(Comprimés d'Ondansetron)

Antiémétique
(Antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

INFORMATIONS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie D'Administration	Forme Posologique / Concentration	Ingrédients Non Médicinaux Cliniquement Pertinents
Orale	Comprimé/ 4 mg et 8 mg d'Ondansetron (chlorhydrate d'Ondansetron)	Lactose Pour une liste complète, voir la section Formes Posologique, Composition et Emballage.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Septa-ONDANSETRON (Chlorhydrate d'Ondansetron) est indiqué pour:

- la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie émétogène, incluant les doses élevées de cisplatine, et à la radiothérapie.
- La prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires

Enfants (< 18 ans)

Post-Chimiothérapie

L'utilisation Clinique de l'ondansetron chez les enfants est présentement limitée, toutefois, Ondansetron s'est avéré efficace et bien toléré lorsqu'administré aux enfants âgés entre 3 et 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Ondansetron n'est pas indiqué pour le traitement des enfants âgés de 3 ans ou moins.

Post-Radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de l'ondansetron, chez tout groupe d'âge de cette population suite à la radiothérapie, n'ont pas été établies, et le médicament n'est donc pas indiqué chez cette population.

Nausées et Vomissements Postopératoires

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

Personnes Âgées (> 65 ans)

Post-Chimiothérapie et Radiothérapie

L'efficacité et la tolérance d'Ondanstron étaient similaires à celles observées chez les jeunes adultes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées et Vomissements Postopératoires

L'expérience Clinique de l'utilisation d'Ondansetron pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires est limitée, et le médicament n'est pas indiqué pour cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Septa-Ondansetron (chlorhydrate d'Ondansetron) est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'une de ses composantes. Pour une liste complète, voir la section **Formes Posologiques, Composition et Emballage** de la monographie de produit.
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansetron est contre-indiquée en raison des rapports d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée avec l'ondansetron.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

Une hypersensibilité croisée a été rapportée entre différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Les patients ayant expérimenté ces réactions d'hypersensibilité à l'un des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ ont eu des réactions plus graves lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament de la même classe. L'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ différent n'est pas recommandé comme substitute chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité à un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃, même lorsque cette réaction est légère.

Prolongement de l'intervalle QT: Ondansetron prolonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiogramme). La magnitude de la prolongation de l'intervalle QT dépend de la dose et de la vitesse de perfusion. De plus, des cas de torsades de pointes ont été rapportés chez les patients utilisant l'ondansetron après la commercialisation du produit. La torsade de pointe est une tachyarythmie ventriculaire polymorphe. Généralement, le risque de torsade de pointes augmente avec la magnitude de la prolongation QT produite par le médicament. La

torsade de pointes peut être asymptomatique, ou le patient peut ressentir des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des convulsions. Si soutenue, la torsade de pointes peut progresser vers une fibrillation ventriculaire et un arrêt cardiaque soudain.

Il faut éviter l'ondansetron chez les patients atteints du syndrome du QT long congénitale. Ondansetron doit être administré avec prudence chez les patients qui ont ou peuvent développer une prolongation du QT, incluant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie, ou chez des patients prenant d'autres médicaments qui causent une prolongation du QT ou des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSE). L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'ondansetron.

Des facteurs de risque additionnels de torsade de pointes chez la population générale incluent, mais ne sont pas limités aux, facteurs suivants :

- Sexe féminin;
- Personne âgée de 65 ans ou plus;
- Conditions de prolongation de l'intervalle QT/QTc;
- Présence de variantes génétiques affectant les canaux ioniques cardiaque ou les protéines régulatrices;
- Antécédents familiaux d'arrêt cardiaque soudain à <50 ans;
- Maladie cardiaque (ex.: ischémie du myocarde ou infarctus, hypertrophie ventriculaire gauche, cardiomyopathie, maladie du système de conduction);
- Antécédents d'arythmie (particulièrement l'arythmie ventriculaire, la fibrillation auriculaire, ou une conversion récente de la fibrillation auriculaire);
- Bradycardie (<50 battements par minute);
- Événements neurologiques aigus (ex.: hémorragie intracrânienne ou rachidienne, AVC, traumatisme intracrânien);
- Carences nutritionnelles (ex.: désordres nutritionnels, régimes alimentaires extrêmes);
- Diabète sucré;
- Neuropathie autonome.

L'ondansetron n'est pas efficace pour la prévention des nausées et des vomissements induits par le mal des transports.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Aucune étude n'a été menée chez des patients souffrant d'ictère. La clairance d'une dose de 8 mg d'ondansetron administrée par voie intraveineuse a été significativement réduite et la demi-vie sérique significativement prolongée chez les sujets souffrant d'altérations sévères de la fonction hépatique. Chez les patients souffrant d'altérations sévères ou modérées de la fonction hépatique, la réduction de la dose est recommandée et une dose quotidienne maximale de 8 mg ne doit pas être dépassée. Cette dose peut être administrée en une seule fois par voie

intraveineuse ou par voie orale. Puisque l'ondansetron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés suite à l'administration.

L'ondansetron ne semble pas en soi induire ou inhiber le système enzymatique cytochrome P₄₅₀, lequel est responsable du métabolisme hépatique de plusieurs médicaments. Parce que l'ondansetron est métabolisé par les isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les inducteurs ou les inhibiteurs de ces enzymes peuvent modifier la clairance, et par conséquent, la demi-vie de l'ondansetron. Selon les données disponibles, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les patients prenant ces médicaments.

Populations Particulières

Femmes Enceintes:

L'innocuité de l'ondansetron pour la grossesse humaine n'a pas été établie. Ondansetron n'est pas tératogène chez les animaux. Toutefois, puisque les études chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, l'utilisation d'ondansetron n'est pas recommandée.

Femmes qui Allaitent: L'ondansetron est excrété par le lait maternel chez les rats. On ne sait pas s'il est excrété dans le lait maternel humain, toutefois, l'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement à l'ondansetron.

Enfants: (< 3 ans): Les informations disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de 3 ans ou moins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Essais Cliniques sur les Effets Indésirables du Médicament

Parce que les essais cliniques sont conduits sous des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique, et ne doivent pas être comparés aux taux provenant des essais cliniques d'un autre médicament. L'information relative aux effets indésirables et provenant d'essais cliniques est utile pour l'identification des effets indésirables liés au médicament et pour en déterminer les taux.

L'ondansetron a été administré à plus de 2500 patients à travers le monde lors d'essais cliniques contrôlés, et a été bien toléré.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'essais cliniques contrôlés étaient les céphalées (11%) et la constipation (4%). D'autres effets indésirables incluent des sensations de rougeur ou de chaleur (< 1%).

Cardiovasculaire:

Des cas de tachycardie, d'angine (douleur thoraciques), de bradycardie, d'hypotension, de syncope et d'altérations de l'électrocardiogramme ont été rapportés.

Système Nerveux Central:

Des épisodes de convulsions ont été rapportés. Des troubles locomoteurs et de la dyskinésie ont également été rapportés durant deux importants essais cliniques sur l'ondansetron à un taux de 0.1 – 0.3%.

Dermatologie:

Des éruptions cutanées se sont produites chez environ 1% des patients recevant l'ondansetron.

Hypersensibilité:

De rares cas d'hypersensibilité immédiate parfois sévères, incluant l'anaphylaxie, un bronchospasme, de l'urticaire et de l'œdème angioneurotique ont été rapportés.

Réactions Locales:

Des cas de douleur, de rougeur et de brûlure au site d'injection ont été rapportés.

Métabolisme:

Il y a eu des augmentations de l'ALT et de l'AST de plus de deux fois la limite supérieure chez environ 5% des patients. Ces augmentations n'ont pas semblées être liées à la dose ou à la durée du traitement. Il y a des rapports d'insuffisance hépatique et de décès chez des patients atteints du cancer et recevant des médicaments de façon concomitante, incluant des produits et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas précise. De rares cas d'hypokaliémie ont également été rapportés.

Autre:

Des cas de douleur abdominale, de faiblesse et de xérostomie ont été rapportés.

Organes Sensoriels :

De rares cas de troubles visuels transitoires (ex. : vision embrouillée) ont été rapportés durant ou juste après l'administration d'ondansetron par voie intraveineuse, particulièrement à des taux égaux ou supérieurs à 30 mg en 15 minutes.

Effets Indésirables après la Commercialisation du Produit

Plus de 250 millions de patients-jours de traitement à l'ondansetron ont été effectués depuis le lancement du produit à l'échelle mondiale. Les effets suivants ont été spontanément rapportés durant la pré-approbation de l'utilisation de l'ondansetron, même si le lien à l'ondansetron ne peut pas toujours être clairement établi.

Les profils d'effets indésirables chez les enfants et les adolescents étaient comparables à ceux observés chez les adultes.

Troubles Généraux:

De rares cas d'hypersensibilité, tels que l'œdème de la glotte, le stridor, un laryngospasme et un arrêt cardiorespiratoire ont également été rapportés.

Troubles Cardiovasculaires:

Il y a eu des signalements (< 0.01%) d'infarctus du myocarde, d'ischémie du myocarde, d'angine, de douleurs thoraciques avec ou sans dépression du segment ST, de l'arythmie (incluant la tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, des contractions ventriculaires prématurées, et de la fibrillation auriculaire), des altérations de l'électrocardiogramme (incluant un bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré), des palpitations et des syncopes.

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansetron, des altérations transitoires de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QTc (y compris des torsades de pointes) ont été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles Oculaires:

Il y a eu de rares cas de cécité transitoire suivant un traitement à l'ondansetron, généralement en présence du schéma posologique recommandé et principalement durant l'administration par voie intraveineuse.

La majorité des cas de cécité rapportés n'ont pas duré plus de 20 minutes. Même si la plupart des patients avaient reçu des agents chimiothérapeutiques, incluant la cisplatine, quelques cas de cécité transitoire se sont produits après l'administration d'ondansetron pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires et en l'absence de traitement à la cisplatine. Certains cas de cécité transitoire ont été rapportés comme étant d'origine corticale.

Troubles Hépatobiliaires:

Des augmentations asymptomatiques de valeurs de la fonction hépatique ont été rapportées.

Troubles du Système Nerveux:

Des épisodes d'étourdissements transitoires (< 0.01%) ont été rapportés durant ou suite à l'administration par voie intraveineuse d'ondansetron.

Des cas peu fréquents (<1%) de réactions extrapyramidales, incluant des crises oculogyres et des réactions dystoniques (ex.: dyskinésie oro-faciale, opisthonos, tremblements, etc.) des troubles locomoteurs et des dyskinésies ont été rapportés sans évidence de séquelles permanentes cliniques.

Troubles Respiratoires, Thoraciques et Médiastinaux:

De rares cas de hoquet ont également été signalés.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions entre Médicaments

Des études spécifiques ont démontré qu'il n'y a aucune interaction pharmacocinétique lorsque l'ondansetron est administré avec de l'alcool, du témazépam, du furosémide, du tramadol ou du propofol.

L'ondansetron est métabolisé par de multiples isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀: CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. Malgré la multiplicité des enzymes métaboliques capables de métaboliser l'ondansetron pouvant compenser une augmentation ou une diminution de l'activité enzymatique, il a été observé que les patients traités avec des inducteurs du CYP3A4 (c'est-à-dire, phénytoïne, carbamazépine, et rifampicine) ont présenté une augmentation de la clairance de l'ondansetron administré par voie orale et une diminution des concentrations sanguines d'ondansetron. Aucun effet sur la clairance de l'ondansetron n'a été observé suite à l'inhibition d'un enzyme ou la réduction de l'activité enzymatique (ex. : déficience génétique en CYP2D6).

Médicaments prolongeant l'intervalle QT: L'utilisation concomitante d'ondansetron avec un médicament prolongeant l'intervalle QT doit être prudemment considérée afin de déterminer si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur le risque potentiel. Les médicaments qui ont été associés à la prolongation de l'intervalle QT et/ou aux torsades de pointes incluent, mais ne sont pas limités aux, exemples de la liste suivante. Les classes chimiques/pharmacologiques sont énumérées si certaines classes sont impliquées dans la prolongation de l'intervalle QT et/ou les torsades de pointes.

- Classe IA antiarhythmiques (ex. :quinidine, procainamide, disopyramide);
- Classe III antiarhythmiques (ex. : amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- Classe IC antiarhythmiques (ex. : flécainide, propafénone);
- antiémétiques (ex. : dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (ex. : vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (ex. : chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);

- antidépresseurs (ex. : citalopram, fluoxétine, venlafaxine, tricyclique/tétracyclique antidépresseurs (ex. : amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (ex.: méthadone);
- dompéridone
- antibiotiques macrolides et analogues (ex.: érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques quinolones (ex. :moxifloxacine, levofloxacine, ciprofloxacine);
- antimalariens (ex. : quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (ex. : kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs de l’histone-désacétylase (ex. :vorinostat);
- agonistes des récepteurs adrénergiques bêta-2 (ex. : salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques: L’utilisation d’Ondansetron avec des médicaments qui altèrent les taux d’électrolytes doivent être évités. De tels médicaments incluent, sans s’y limiter, les suivants :

- thiazide, et diurétiques similaires
- laxatifs et lavements;
- amphotéricin B;
- corticostéroïdes à dose élevée.

La liste des médicaments possédant une interaction potentielle n’est pas complète. Des sources d’information à jour doivent être consultées pour connaître les médicaments nouvellement approuvés qui prolongent l’intervalle QT ou qui causent des altérations électrolytiques, et pour connaître également les médicaments plus anciens qui produisent ces effets.

Les données provenant de petites études indiquent que l’ondansetron peut réduire l’effet analgésique du tramadol.

Selon les rapports d’hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l’ondansetron a été administré avec du chlorhydrate d’apomorphine, une utilisation concomitante de ces deux médicaments est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations Posologiques

Nausées et Vomissements Induits par la Chimiothérapie :

L’Ondansetron doit être donnée comme dose initiale avant la chimiothérapie, suivi ensuite d’un régime posologique adapté à l’intensité anticipée des vomissements causés par différents traitements contre le cancer. Une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée. La sélection du régime posologique doit être

déterminée par la sévérité des stimulations émétogènes.(voir Posologie Recommandée et Ajustement de la Posologie).

Posologie Recommandée et Ajustement de la Posologie

Nausées et Vomissements Induits par la Chimiothérapie:

Utilisation chez les Adultes:

Chimiothérapie Hautement Émétogène (ex. : traitements contenant de la cisplatine)

Dose Initiale pour la Prévention des Vomissements durant les Premières 24 Heures Suivant la Chimiothérapie :

Une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être administrée en raison des risques de prolongation de l'intervalle QT liée à la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; Cardiovasculaire, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiogramme).

Post-chimiothérapie:

Après les premières 24 heures, 8 mg de Septa-ONDANSETRON par voie orale à toutes les 8^h heures pour une durée maximale de 5 jours.

L'efficacité du Septa-Ondansetron pour la chimiothérapie hautement émétogène peut être augmentée par l'ajout d'une dose unique par voie intraveineuse de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone , administrée avant la chimiothérapie.

Chimiothérapie moins émétogène (ex. traitements contenant de la cyclophosphamide, du doxorubicine, de l'épirubicine, du fluorouracil et de l'acarboplatine)

Dose Initiale:

Septa-ONDANSETRON 8 mg par voie orale 1 à 2 heures avant la chimiothérapie

Post-chimiothérapie:

Septa-ONDANSETRON 8 mg par voie orale deux fois par jour pour une durée maximale de 5 jours.

Utilisation chez les Enfants:

L'expérience clinique de l'ondansetron chez les enfants est présentement limitée, toutefois, l'ondansetron s'est avéré efficace et bien toléré lorsqu'administré aux enfants âgés de 4 à 12 ans. Après la thérapie, Septa-ONDANSETRON 4mg doit être administré par voie orale à toutes les 8 heures pour une durée maximale de 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, aucune information significative n'est disponible pour effectuer des recommandations de posologie (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

- i) L'efficacité d'un traitement quotidien deux fois par jour pour le traitement des vomissements post-chimiothérapie a été établie uniquement chez les patients adultes recevant une chimiothérapie moins émétogène. La justesse d'une dose administrée deux fois par jour comparativement à trois fois par jour pour les autres groupes de patients doit se baser sur une évaluation des besoins et de la réponse individuelle de chaque patient.

Utilisation chez les Personnes Âgées:

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de plus de 65 ans étaient similaires à celles observées chez les patients plus jeunes, indiquant qu'il n'y a aucun besoin d'ajuster la posologie pour cette population.

Nausées et Vomissements Induits par la Radiothérapie:

Utilisation chez les Adultes:

Dose Initiale:

Septa-ONDANSETRON 8 mg par voie orale 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

Post-radiothérapie:

Septa-ONDANSETRON 8 mg par voie orale à toutes les 8 heures pour une durée maximale de 5 jours après une série de traitements.

Utilisation chez les Enfants:

Aucune expérience n'a été démontrée lors d'études cliniques pour cette population.

Utilisation chez les Personnes Âgées:

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de plus de 65 ans étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes, indiquant qu'il n'y a aucun besoin d'ajuster la posologie pour cette population.

Nausées et Vomissements Post-Opératoires:

Utilisation chez les Adultes:

Pour la prévention des nausées et des vomissements post-opératoires, Septa-ONDANSETRON peut être administré comme dose unique de 16 mg par voie orale, une heure avant l'anesthésie. Une dose unique de 4 mg peut également être administrée par voie intraveineuse à l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires, une dose unique de 4 mg administrée par voie intraveineuse à perfusion lente est recommandée.

Utilisation chez les Enfants:

Il n'y a aucune expérience d'utilisation de l'ondansetron pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires chez les enfants (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Utilisation chez les Personnes Âgées:

L'expérience de l'utilisation de l'ondansetron est limitée pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires chez les personnes âgées (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). T

Patients présentant une Atteinte Rénale ou Hépatique:

Utilisation chez les Patients présentant une Atteinte de la Fonction Rénale:

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

Utilisation chez les Patients présentant une Atteinte de la Fonction Hépatique:

La clairance d'une dose de 8mg d'ondansetron administrée par voie intraveineuse a été significativement réduite et la demi-vie sérique a été significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte importante de la fonction hépatique. Chez les patients présentant une atteinte modérée à sévère de la fonction hépatique, la réduction de la posologie est ainsi recommandée et la dose quotidienne maximale de 8 mg ne doit pas être dépassée. Ceci peut être administré sous forme de dose unique par voie intraveineuse ou orale.

Aucune étude n'a été menée jusqu'à maintenant chez les patients souffrant d'ictère.

Métaboliseurs lents de la Spartéine/Débrisoquine:

La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose unique de 8 mg d'ondansetron administrée par voie intraveineuse ne diffèrent pas entre les sujets classés comme des métaboliseurs lents et les patients classés comme des métaboliseurs rapides de la spartéine et de la débrisoquine. Aucune modification de la posologie quotidienne ou de la fréquence n'est recommandée pour les patients reconnus comme étant des métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'un surdosage suspecté, contactez votre centre antipoison régional.

À ce jour, il y a peu d'informations concernant le surdosage à l'ondansetron. Des doses individuelles de 84 mg et de 145 mg, et des doses quotidiennes aussi élevées que 252 mg ont été administrées, causant seulement des effets indésirables légers. Il n'y a aucun antidote spécifique pour l'ondansetron, par conséquent, lors de cas suspectés de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien doit être donné tel que requis.

L'utilisation d'ipéca pour traiter le surdosage à l'ondansetron n'est pas recommandée car les patients sont peu susceptibles de répondre en raison de l'action antiémétique de l'ondansetron.

Une "cécité soudaine" (amauroses) de 2 à 3 minutes, accompagnée d'une constipation sévère se sont produits chez un patient qui avait reçu une dose unique de 72 mg d'ondansetron. L'hypotension (et une faiblesse) s'est produite chez un autre patient qui a pris 48 mg d'ondansetron par voie orale. Suite à la perfusion de 32 mg sur une période de seulement 4 minutes, un épisode vasovagal accompagné d'un bloc cardiaque transitoire de deuxième degré ont été observés. Dans tous les cas, les événements sont complètement disparus. L'ondansetron prolonge l'intervalle QT de façon liée à la dose. Un électrocardiogramme est recommandé pour les cas de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'ondansetron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃. Son mode précis d'action dans le contrôle des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie n'est pas connu.

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à une libération de la sérotonine (5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, initiant possiblement un réflexe de vomissement par le biais de la stimulation des récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansetron peut bloquer l'initiation de ce réflexe. L'activation des fibres afférentes du vague peut également causer une libération centrale de sérotonine de la zone chémoréceptrice réflexogène de l'area postrema, située sur le plancher du quatrième ventricule. Ainsi, l'effet antiémétique de l'ondansetron est probablement causé par l'antagonisme sélectif des récepteurs 5-HT₃ sur les neurones situés dans les systèmes nerveux central et périphérique.

Le mécanisme de l'action antiémétique de l'ondansetron pour les nausées et les vomissements post-opératoires n'est pas connu.

Pharmacodynamique

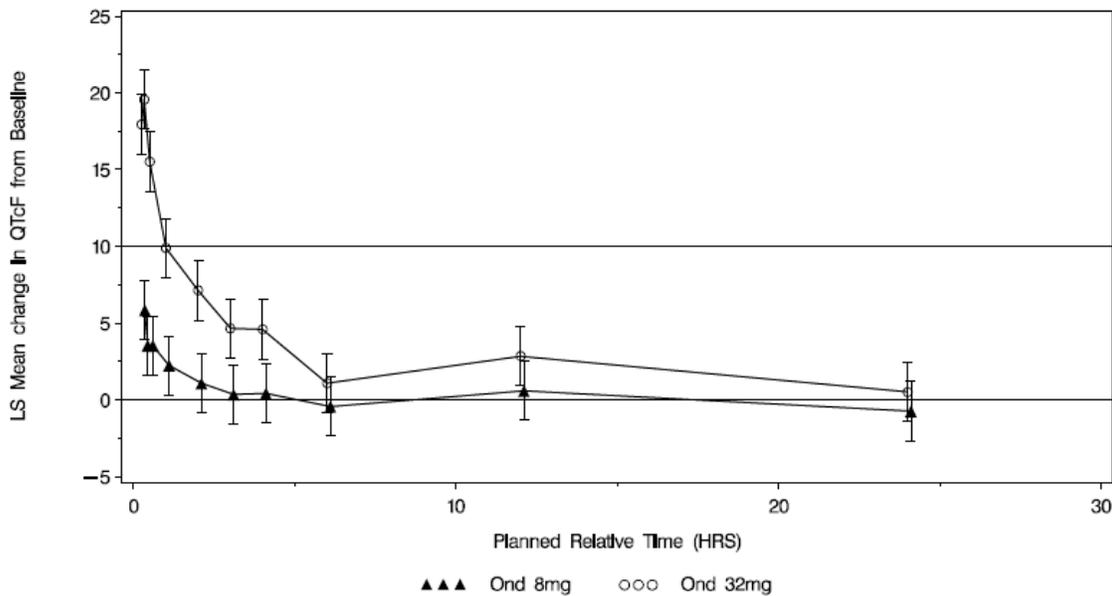
Des études de métabolisme *in vitro* ont démontré que l'ondansetron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, incluant CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4. En termes de métabolisme global de l'ondansetron, l'isoenzyme CYP3A4 joue un rôle prédominant. En raison de la multiplicité des enzymes métaboliques capables de métaboliser l'ondansetron, il est probable que l'inhibition ou la perte d'une enzyme (ex.: carence en isoenzyme CYP2D6) sera compensée par les autres et peut causer peu de changement des taux de clairance de l'ondansetron.

Électrocardiographie

L'effet de l'ondansetron sur l'intervalle QT a été évalué lors d'une étude ouverte, randomisée, avec placebo et agent positif (moxifloxacine) contrôlé, à essai croisé, chez 58 hommes et femmes adultes et en santé. L'ondansetron a été évalué à des doses uniques de 8 et 32 mg par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. À la dose la plus élevée de 32 mg, la prolongation de l'intervalle QT corrigé par la méthode de Fridericia ($QT/RR^{0.33}=QTcF$) a été observée de 15 minutes à 4 heures après le début de la perfusion de 15 minutes, présentant une différence de la moyenne maximale (limite supérieure de 90% CI) dans l'intervalle QTcF du placebo après une correction de 19.6 (21.5) msec à 20 minutes. À la plus faible dose de 8 mg, la prolongation de l'intervalle QT a été observée de 15 minutes à 1 heures après le début de la perfusion de 15 minutes, p présentant une différence de la moyenne maximale (limite supérieure de 90% CI) dans l'intervalle QTcF du placebo après une correction de 5.8 (7.8) msec à 15 minutes. La magnitude de la prolongation QT par l'ondansetron est supérieure si le taux de perfusion est plus rapide que 15 minutes. La dose de 32 mg d'ondansetron administrée par voie intraveineuse ne doit pas être administrée.

Aucun effet lié au traitement pour la durée QRS ou l'intervalle PR n'a été observé pour les doses de 8 et 32 mg.

Différence Moyenne LS (90% CI) de l'intervalle QTcF Entre le Traitement et le Placebo au Fil du Temps



Une étude de l'évaluation par ECG n'a pas été menée pour l'ondansetron administré par voie orale..

Sur la base du modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique, une dose orale de 8 mg d'Ondansetron devrait causer une augmentation moyenne du QTcF de 0.7 ms (90% CI -2.1, 3.3) à un état stationnaire, assumant que la concentration plasmatique maximale moyenne est de 24.7 ng/mL (95% CI 21.1, 29.0).

La magnitude de la prolongation QTc à la dose recommandée de 5 mg/m² chez les enfants n'a pas été étudiée, mais le modèle pharmacocinétique et pharmacodynamique prédit une augmentation moyenne de 6.6 ms (90% CI 2.8, 10.7) à la concentration plasmatique maximale.

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires humains ont démontré des taux de concentrations plasmatiques maximales de 20-30 ng/mL environ 1½ heure après l'administration d'une dose de 8 mg d'ondansetron par voie orale. Une perfusion de 8 mg d'Ondansetron a mené à des taux de concentrations plasmatiques maximales de 80-100 ng/mL. Une dose répétée d'un comprimé de 8 mg à toutes les 8 heures pour une durée de 6 jours a augmenté la valeur des taux des concentrations plasmatiques maximales à 40 ng/mL. Une perfusion intraveineuse continue de 1 mg/heure après la dose initiale de 8 mg d'Ondansetron a maintenu les taux plasmatiques à plus de 30 ng/mL durant la période de 24 heures suivante.

La biodisponibilité absolue de l'ondansetron chez les humains est d'environ 60% et la liaison des protéines plasmatiques est d'environ 73%.

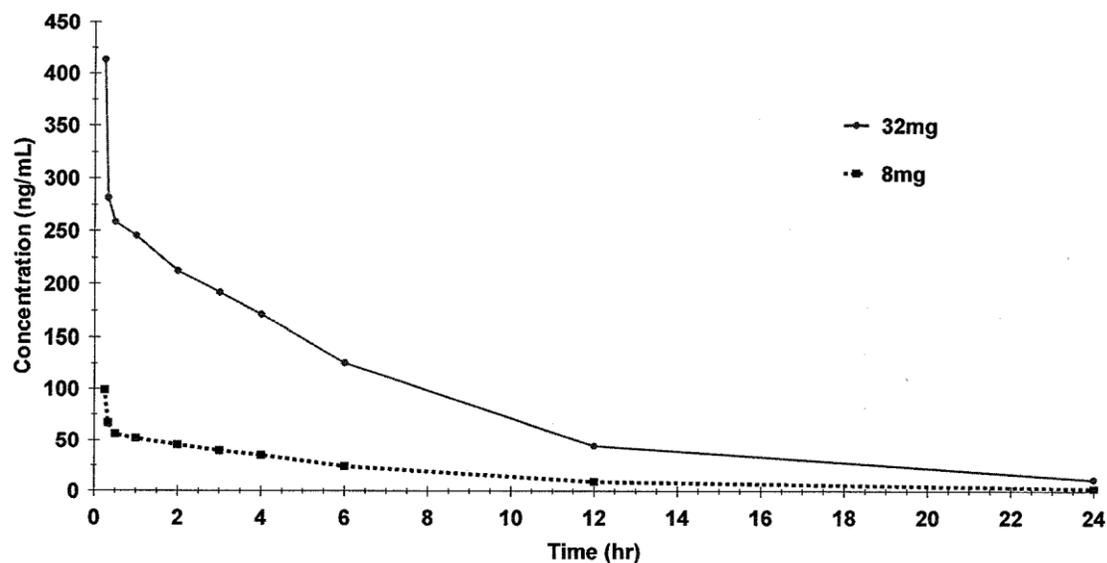
Suivant l'administration par voie orale ou intraveineuse, l'Ondansetron est largement métabolisé et excrété dans l'urine et les fèces. Chez les humains, moins de 10% de la dose est excrété dans sa forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les conjugués de glucuronide (45%), les conjugués de sulfate (20%) et les produits d'hydroxylation (10%).

La demi-vie de l'Ondansetron après une dose par voie orale de 8 mg ou une dose intraveineuse était d'approximativement 3 à 4 heures, et peut être prolongée à 6-8 heures chez les personnes âgées.

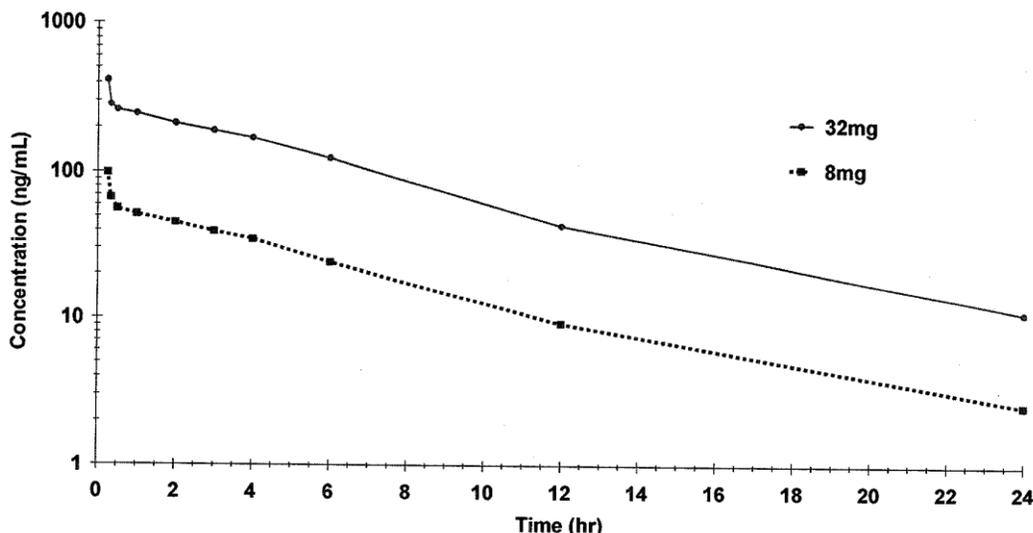
Les courbes des concentrations plasmatiques moyennes par rapport au temps pour l'ondansetron suivant l'administration de doses de 8 et 32 mg sont illustrées ci-dessous:

Courbes des Concentrations Plasmatiques Moyennes par Rapport au Temps pour des doses par voie intraveineuse de 8 et 32 mg d'Ondansetron

Échelle Linéaire



Échelle Semi-Logarithmique



Lors d'une étude pharmacocinétique de 16 patients épileptiques maintenus chroniquement sur un traitement à la carbamazépine ou la phénytoïne, la réduction de l'aire sous la courbe des concentrations, le C_{max} et le $T_{1/2}$ d'Ondansetron ont été observés. Ceci a causé une augmentation de la clairance. Toutefois, selon les données disponibles, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés de Septa-ONDANSETRON doivent être conservés à une température ambiante (15-30°C) dans un endroit sec.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Comprimés de 4 mg de Septa-ONDANSETRON

Comprimés de forme ovale, jaunes, recouverts d'une pellicule et portant l'inscription '4' sur un côté. Chaque comprimé contient 4 mg d'ondansetron (chlorhydrate d'ondansetron) et les ingrédients suivants: lactose, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose méthyl, triacétine, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

Disponible dans un flacon en polyéthylène inviolable contenant 30 comprimés et des plaquettes de 6 comprimés.

Comprimés de 8 mg de Septa-ONDANSETRON:

Comprimés de forme ovale, jaunes, recouverts d'une pellicule et portant l'inscription '8' d'un côté. Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansetron (chlorhydrate d'ondansetron) et les ingrédients suivants: lactose, cellulose microcristalline,

amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose méthyl, triacétine, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane.

Disponible dans un flacon en polyéthylène inviolable contenant 30 comprimés et des plaquettes de 6 comprimés.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

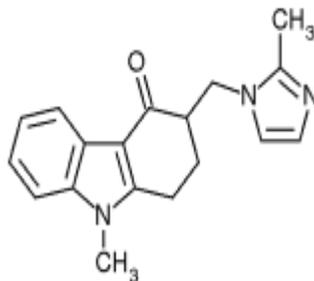
Dénomination commune : USP: Chlorhydrate d'Ondansetron
Ph.Eur: Chlorhydrate d'Ondansetron dihydrate.

Nom Chimique : (±)-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one, chlorhydrate, dihydrate.

Formule moléculaire et masse moléculaire:

Chlorhydrate d'Ondansetron (dihydrate): $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$, 365.9
Base de l'Ondansetron: $C_{18}H_{19}N_3O$, 293.4

Formule développée:



. HCl. 2H₂O

Propriétés physicochimiques:

Description et Solubilité:

Le chlorhydrate d'ondansetron est légèrement soluble dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans le méthanol, légèrement 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'ondansetron dans l'eau est de 25mg/ml. Le profil de solubilité aqueuse du PH quantitative du chlorhydrate d'ondansetron est de 28.57mg/ml à un pH de 2.0, 23.53mg/ml à un pH de 3.0 et 20.00mg/ml à un pH de 6.0.

ESSAIS CLINIQUES

Résultats des études

Les résultats des études cliniques indiquant le nombre et le pourcentage de patients présentant une réponse complète à l'ondansetron (0 épisodes émétiques) pour les vomissements post-opératoires et les vomissements induits par la chimiothérapie sont illustrés dans les tableaux ci-dessous.

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS INDUITS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE – RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES		
DOSE	Ondansetron[@] 3 doses de 0.15 mg/kg	Placebo[@] 3 doses de placebo
# de patients	14	14
Réponse au Traitement		
0 épisodes émétiques	2 (14%)	0 (0%)
1-2 épisodes émétiques	8 (57%)	0 (0%)

@Résultats provenant d'une étude initiale utilisant une posologie différente.

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS POST-OPÉRATOIRES – RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES*			
PRÉVENTION PAR VOIE ORALE			
DOSE	Ondansetron 16 mg od	Placebo	pValeur
# de patients	253	250	
Réponse au Traitement			
0 épisodes émétiques	126 (50%)	79 (32%)	<0.001

* La majorité des patients inclus dans les études portant sur la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires utilisant l'ondansetron étaient des femmes adultes recevant une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Prévention des Vomissements Induits par la Radiothérapie- Réponse Sur une Période de 24 Heures*			
PRÉVENTION PAR VOIE ORALE			
Dose	Ondansetron 8 mg PO tid*	Métoclopramide 10mg PO tid*	pValeur
# de patients	38	44	
Réponse au Traitement			
0 épisodes émétiques	37 (97%)	20 (45%)	<0.001

* résultats d'une étude chez des hommes et des femmes adultes recevant une dose unique de radiothérapie (800 à 1,000 cGy) sur un champ antérieur ou postérieur d'une taille de ≥ 80 cm² de l'abdomen.

*Les patients ont reçu la première dose de comprimés de 8 mg d'Ondansetron ou de métoclopramide (10mg) 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Si la radiothérapie était donnée le matin, 2 doses additionnelles du traitement étudié étaient administrées (1 comprimé dans l'après-midi et 1 comprimé avant le coucher). Si la radiothérapie était donnée dans l'après-midi, les patients prenaient 1 comprimé additionnel ce même jour avant le coucher. Les patients ont continué le traitement par voie orale selon une base d'administration trois fois par jour pour 3 à 5 jours.

Études Pivots Comparatives de la Biodisponibilité

Une étude ouverte, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences de dose unique, à essai croisé sur la biodisponibilité des comprimés de 8mg du chlorhydrate d'ondansetron (Septa Pharmaceuticals, Inc. Ltée), comparé aux comprimés de 8 mg de ZofranTM contenant du chlorhydrate d'ondansetron (GlaxoSmithKline Inc., USA) a été menée chez 24 (+2 en attente) sujets humains adultes en santé sous des conditions alimentées et des conditions de jeûne.

**TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
COMPARATIVES
(CONDITIONS DE JEÛNE)**

Ondansetron (une x 8 mg) À partir de données mesurées Non corrigées pour la puissance Moyen Géométrique Moyen Arithmétique (CV %)					
Paramètre	SEPTA- Ondansetron*	Zofran [†]	% Ratio des Moyens Géométriques	90% Intervalle de Confiance**	
				Inférieur	Supérieur
AUC _T (ng.hr/mL)	225.712 248.841 (44.88)	210.399 229.313 (44.57)	107.28	99.00	116.25
AUC _∞ (ng.hr/mL)	233.538 256.740 (44.21)	218.660 236.960 (43.41)	106.80	98.73	115.54
C _{max} (ng/mL)	32.154 34.451 (36.96)	31.405 33.788 (41.04)	102.38	94.0	111.51
T _{max} [§] (heure)	2.19 (30.19)	2.19 (30.56)			
T _{1/2} [€] (heure)	6.65 (39.07)	6.48 (31.72)			

* SEPTA-Ondansetron, Fabriqué par Septa Pharmaceuticals, Inc. Ltd

† Zofran fabriqué par GlaxoSmithKline Inc., USA

§ Exprimé comme moyen géométrique (CV%) seulement

€ Exprimé comme moyen arithmétique (CV%) seulement

** Indique % de l'Intervalle de Confiance (c'est-à-dire, 90% ou 95%) dans le titre de la colonne et dans la liste pour l'AUC_T, AUC_I et C_{max}

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie Animale

Pharmacodynamique:

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 pan corporelle. 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'ondansetron 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 intraveineuses d'ondansetron (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'ondansetron (0,5 mg/kg) les ont éliminés totalement; elles ont de plus diminué de façon significative les haut-le-cœur et ont retardé leur apparition.

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

Dans le cas des vomissements causés par le cyclophosphamide, l'effet antiémétique de l'ondansetron (0,1 mg/kg) est potentialisé chez le furet par l'addition de dexaméthasone (2-5 mg/kg). L'association ondansetron-dexaméthasone a produit une diminution significative des haut-le-cœur (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'ondansetron 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 micro injection d'ondansetron 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'ondansetron 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'ondansetron pourrait expliquer l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux, lesquels sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D2.

Parmi les effets secondaires de l'ondansetron chez le cobaye se trouve l'augmentation de la vitesse de vidange gastrique liée à la dose, laquelle est significative à des doses de 0,01 à 0,1 mg/kg. En raison d'une stase gastrique fréquemment associée aux nausées, la stimulation de la motilité gastrique pourrait être un effet bénéfique de l'ondansetron. Chez le chat, le chien et le singe, l'ondansetron n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou l'ECG, à des doses intraveineuses atteignant 3 mg/kg.

Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansetron pouvait affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG à des concentrations pertinentes sur le plan clinique (pouvant être atteintes à la dose de 32 mg par voie intraveineuse). In vivo, on a observé une prolongation de l'intervalle QT par suite de l'administration par voie intraveineuse du médicament à des chats anesthésiés, à des doses plus de 100 fois la dose efficace sur le plan pharmacologique chez les chats (0,1-1 µg/kg, par voie intraveineuse). On n'a pas observé d'effets semblables chez les singes cynomolgus (0,1-3 mg/kg par voie intraveineuse). On a fait état d'altérations transitoires de l'ECG en clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pharmacocinétique:

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, après administration par voie orale ou intraveineuse de 1 mg/kg, la demi-vie plasmatique de l'ondansetron était inférieure à 1 heure, mais la demi-vie de ses métabolites était nettement plus longue. Les concentrations plasmatiques maximales de l'ondansetron chez le rat et le chien variaient de 351 à 419 ng/mL après administration intraveineuse 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'ondansetron n'a été observée.

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

L'ondansetron 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'ondansetron se fixe de façon réversible aux tissus qui contiennent 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'ondansetron et ses métabolites ne traversent la barrière hémato-encéphalique que très faiblement.

Pharmacologie Humaine

Pharmacodynamique:

Des études pharmacodynamiques *in vivo* ont évalué les effets de l'ondansetron sur la vidange gastrique, le temps de transit de l'intestin grêle, et sur la motilité de l'œsophage.

Les doses d'ondansetron administrées par voie orale (16 mg tid) et par voie intraveineuse (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 intraveineuses de 8 mg ont de fait augmenté la vidange gastrique chez plus de la moitié des volontaires.

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

Lors d'études psychomotrices, l'ondansetron n'altère par la performance et ne cause pas de sédation.

MICROBIOLOGIE

Non applicable.

TOXICOLOGIE

Toxicité Aiguë

Des doses uniques d'ondansetron allant jusqu'à la DL₅₀ chez les souris et les rats étaient généralement bien tolérées. Des réactions, incluant des tremblements et des comportements convulsifs, se sont produites à des doses presque létales.

Espèce	LD50 (mg/kg)	
	Orale	Intraveineuse
Souris	10-30	1.0-2.5
Rats	100-150	15-20

Tous les décès résultaient des effets aigus du traitement, les signes cliniques observés étant traduisant les effets du système nerveux central associé à la dépression comportementale. Ces effets n'étaient pas associés à des modifications histopathologiques apparentes dans le cerveau. Aucune toxicité envers les organes n'a été identifiée.

Toxicité à long terme

Études de Toxicité Subaiguë

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rats	Orale	160	7 semaines	Bien toléré
	Intraveineuse	12		Bien toléré
Chiens	Orale	7.5-25	5 semaines	Réactions cliniques post-posologiques transitoires associées à une dépression comportementale (à des doses élevées)
	Intraveineuse	2-8	5 semaines	
			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'ondansetron. 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 intraveineuse 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	Max. aucun effet Dose	Effets
---------------	--------------	------------------------------	---------------

		(mg/kg/jour)	
Rat	18 mois	1	Normalement transitoires et restreints à une dose élevée.
Chien	12 mois	12	

Études sur la Carcinogénéicité

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Souris	Orale	1-40 (max. dose orale 30)	2 ans	Aucun traitement lié à une incidence oncogène.
Rats	Orale	1-25 (max. dose orale 10)	2 ans	La proportion des tumeurs bénignes et malignes est demeurée constante à l'antécédent pathologique des animaux étudiés.

Il n'y a eu aucune évidence oncogène de l'ondansetron pour les tissus.

Études de Mutagénéicité

Aucune évidence de mutagénéicité n'a été observée lors de tests microbiens mutagènes utilisant des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou de *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait post-mitochondrial de foie de rat.

Aucune évidence de dommages au matériel génétique n'a été notée lors d'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'ondansetron n'était pas tératogène chez les rats et les lapins à des doses atteignant le niveau maximal non convulsif, (rat: 15 mg/kg/jour, lapin: 30 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable sur la grossesse ou le fœtus et le développement post-natal n'a été détecté chez les rats, et aucune malformation fœtale n'a été observée chez les lapins suite à l'administration de dose orale d'ondansetron.

Une légère toxicité maternelle a été observée au plus haut niveau de dose administrée par voie intraveineuse lors d'études organogénèse chez le lapin (4.0 mg/kg/jour). Les effets incluaient une perte du poids maternel et une incidence élevée de mortalité fœtale précoce. Lors d'une étude de fertilité chez les rats, il n'y a eu aucune diminution liée à la dose de la proportion des rejetons survivants de la génération F2; toutefois, la signification de ceci n'est pas claire.

L'administration d'ondansetron chez les rates et les lapines enceintes a indiqué qu'il y avait une exposition fœtale de faibles niveaux à l'ondansetron et à ses métabolites. L'ondansetron est retenu dans les yeux du fœtus, possiblement par une liaison à la mélanine. Chez les rats, le transfert d'ondansetron et de ses métabolites dans le lait maternel est important. La concentration d'ondansetron inchangé dans le lait maternel était plus élevée que dans les échantillons plasmatiques correspondants.

L'administration quotidienne d'ondansetron à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour aux rates enceintes à partir du jour 17 de la grossesse jusqu'au jour 22 des rejetons n'a eu aucun effet sur la grossesse de la génération parente ou sur le développement post-natal et l'accouplement de la génération F1. Le développement fœtal de la génération F2 était comparable à celui du groupe de témoins; toutefois, le nombre d'implantations et de fœtus viables était réduit dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée lorsque comparés au groupe de témoins.

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 platinuminduced 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, ZOFRAN®, GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario L5N 6L4, Date of Revision: August 23, 2012. Control # 157177

22. Bioavailability Study, on file.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR

Septa-ONDANSETRON (Chlorhydrate d'ondansetron dihydrate)

Ce Feuille est la partie III d'une "Monographie de Produit" en trois parties publiée lorsque le Septa-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansetron dihydrate) a été approuvé pour la vente au Canada et est conçu spécifiquement pour les Consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne fournit pas tout ce que vous devez savoir à propos du Septa-ONDANSETRON. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

Septa-ONDANSETRON ne peut être obtenu que par le biais d'une prescription de votre médecin.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pour quelle raison est-il utilisé:

Le nom de votre médicament est Comprimés de Septa-ONDANSETRON (Chlorhydrate d'ondansetron dihydrate). Ce médicament appartient à la classe des antiémétiques.

Septa-ONDANSETRON est utilisé pour:

- la prévention des nausées (envie de vomir) et des vomissements associés à une chimiothérapie et à une radiothérapie émétogènes.
- la prévention et le traitement des nausées et des vomissements post-opératoires.

Son action:

Les traitements tels que l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie causent la libération d'une substance naturelle (sérotonine), laquelle peut vous causer des vomissements. Septa-ONDANSETRON aide à empêcher les vomissements ou les envies de vomir.

Circonstances où il ne doit pas être utilisé:

Ne prenez pas le Septa-ONDANSETRON si:

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à

l'un des ingrédients (voir Ingrédients non médicinaux) présent dans le Septa-ONDANSETRON

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez un bébé. Toutefois, lors de certaines circonstances, votre médecin peut vous conseiller d'utiliser ce médicament durant la grossesse.
- Si vous prenez de l'apomorphine (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson)

Ingrédient médicinal:

Les comprimés de Septa-ONDANSETRON contiennent du chlorhydrate d'ondansetron dihydrate.

Ingrédients non médicinaux:

Les comprimés de Septa-ONDANSETRON contiennent des ingrédients non médicinaux : lactose, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose méthyl, triacétine, oxyde de fer jaune et dioxyde de titane. .

Ses formes posologiques:

Les comprimés de Septa-ONDANSETRON sont disponibles en force, l'une contenant 4 milligrammes d'ondansetron et l'autre contenant 8 mg d'ondansetron. Votre médecin choisira la force qui vous convient.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Septa-ONDANSETRON, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez un antécédent d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'un des ingrédients du Septa-ONDANSETRON
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez
- vous souffrez de problèmes hépatiques
- vous présentez des signes d'obstruction intestinale
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.

Si votre respiration devient sifflante ou que vous ressentez un serrement de la poitrine, un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, ou développez des éruptions cutanées, des boursouffures ou de l'urticaire, **contactez immédiatement votre médecin.**

Cessez le médicament à moins d'une consigne contraire de votre médecin.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il est important d'informer votre médecin à propos des autres médicaments que vous prenez afin d'obtenir le meilleur traitement possible. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol, Septa-ONDANSETRON peut réduire son efficacité.

	Convulsions Roulement des yeux, rigidité musculaire anormale, mouvements corporels anormaux, tremblements			SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS X Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :
Rare	Problèmes oculaires tels qu'une vision embrouillée Réaction allergique immédiate et symptômes tels que le gonflement de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer, éruptions cutanées, urticaire, fréquence cardiaque élevée. Modification du rythme cardiaque (causant parfois une perte de conscience)	X		X • En ligne au www.healthcanada.gc.ca/medeffect • Sans frais au 1-866-234-2345 • Compléter un Formulaire de Signalement Vigilance Canada et: - Télécopier sans frais au 1-866-678-6789, 0r - Par courrier au: Programme Vigilance Canada Santé Canada Localisateur Postal 0701E Ottawa, ON K1A 0K9 X Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffectMCCanada au www.santecanada.gc.ca/medeffect .
Très Rare	Problèmes oculaires tels qu'une cécité temporaire	X		

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Pour des effets inattendus lors de la prise de Septa-ONDANSETRON, contactez votre médecin ou pharmacien.

NOTE: Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

CONSERVATION

Conservez votre médicament dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants. Votre médicament peut nuire à leur santé.

Vos comprimés de Septa-ONDANSETRON doivent être conservés à une température ambiante (15-30°C) dans un flacon fermé hermétiquement et à l'abri de la lumière. Ne pas réfrigérer ou congeler.

POUR DES INFORMATIONS ADDITIONNELLES

N'oubliez pas: Ce médicament est pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autres. Il pourrait nuire à la santé de cette personne, même si ses symptômes sont similaires aux vôtres.

Ce feuillet ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions qui demeurent sans réponse ou que certains détails vous inquiètent, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez vouloir relire ce Feuillet à nouveau. **Ne le jetez pas** jusqu'à ce que vous ayez terminé votre médicament.

Ce document et la monographie de produit complète, préparés pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en contactant le dépositaire.

**Septa Pharmaceuticals, Inc. Ltée.,
77 Auriga drive, Unité #4
Ottawa, Ontario**

K2E 7Z7

Dernière Révision: 16 octobre 2012