

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr ratio-ONDANSETRON**  
(comprimés de chlorhydrate dihydraté d'ondansétron)

4 mg et 8 mg

Antiémétique

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

ratiopharm inc.  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Date de révision :  
Le 15 octobre 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 158985

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	8
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	13
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>14</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
ESSAIS CLINIQUES .....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	17
TOXICOLOGIE.....	19
RÉFÉRENCES.....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>24</b>

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr ratio-ONDANSETRON**  
(comprimés de chlorhydrate dihydraté d'ondansétron)

**4 mg et 8 mg**

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

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés / 4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté d'ondansétron)	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage jaune renferme : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et talc.

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

##### Adultes

ratio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est indiqué pour :

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

##### Pédiatrie (< 18 ans)

###### *Postchimiothérapie*

L'utilisation clinique du chlorhydrate 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). ratio-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans ou moins.

###### *Postradiothérapie*

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'ondansétron n'ayant pas été établies pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements consécutifs à une radiothérapie chez les enfants, peu importe leur âge, son emploi n'est pas indiqué chez ces patients.

### ***Nausées et vomissements postopératoires***

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'ondansétron n'ayant pas été établies pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez les enfants, peu importe leur âge, son emploi n'est pas indiqué chez ces patients.

### **Gériatrie (> 65 ans)**

#### ***Postchimiothérapie et radiothérapie***

L'efficacité et la tolérabilité du chlorhydrate d'ondansétron se sont révélées semblables à celles observées chez les adultes plus jeunes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### ***Nausées et vomissements postopératoires***

L'expérience clinique sur l'emploi du chlorhydrate d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et vomissements postopératoires chez les personnes âgées étant limitée, son emploi n'est pas indiqué chez ces patients.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- ratio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée, compte tenu des cas d'hypotension grave et de perte de conscience qui ont été signalés lorsque l'apomorphine a été administrée en même temps que l'ondansétron.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Une hypersensibilité croisée entre différents antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité même légère à ce type de médicament.

De rares cas de modification transitoire du tracé électrocardiographique (ECG), y compris l'allongement de l'intervalle QT, ont été signalés chez des patients prenant de l'ondansétron. En outre, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant de l'ondansétron après la commercialisation de ce produit (voir Effets indésirables observés après la commercialisation). Il convient d'éviter de prescrire de l'ondansétron aux patients atteints du syndrome congénital du QT

long et aux patients qui risquent de présenter un allongement de l'intervalle QTc, y compris ceux qui ont des anomalies électrolytiques et ceux qui prennent d'autres produits médicinaux qui allongent l'intervalle QT, sauf si les nausées et les vomissements ne peuvent pas être soulagés par d'autres médicaments.

Le chlorhydrate d'ondansétron ne prévient pas les nausées et vomissements qui caractérisent le mal des transports.

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Le produit n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique grave, la clairance d'une dose de 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron administrée par voie intraveineuse a diminué de façon significative et la demi-vie plasmatique a considérablement augmenté. Dans les cas d'atteinte hépatique modérée ou grave, 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 intraveineuse ou orale. Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant 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 P<sub>450</sub>, responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Comme l'ondansétron est métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P<sub>450</sub>, 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 et cas particuliers**

**Grossesse :** 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'emploi de ratio-ONDANSETRON pendant la grossesse est déconseillé.

**Allaitement :** Chez le rat, l'ondansétron passe dans le lait maternel, mais il est impossible de dire s'il en est de même chez la femme. Cependant, l'allaitement est déconseillé durant le traitement par ratio-ONDANSETRON.

**Enfants (< 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 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 à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Le chlorhydrate d'ondansétron a été administré à plus de 2500 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 %).

### **Appareil cardiovasculaire**

Quoique rarement, on a signalé des cas de tachycardie, d'angor (douleurs thoraciques), de bradycardie, d'hypotension, de syncope et d'altérations de l'ECG.

### **Système nerveux central**

On a signalé de rares cas 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 et annexes cutanées**

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

### **Hypersensibilité**

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

### **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.

### **Autres**

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., vue 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 observés après la commercialisation**

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 spontanément signalés durant la période qui a suivi la commercialisation du 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 d'ordre général**

De rares cas de réactions d'hypersensibilité, telles qu'œdème laryngé, stridor, laryngospasme et arrêt cardio-respiratoire, ont aussi été observés.

### **Troubles cardiovasculaires**

De rares cas (< 0,01 %) d'infarctus du myocarde, d'ischémie myocardique, d'angor, de douleur thoracique avec ou sans sous-décalage du segment ST, d'arythmies (y compris la tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, les contractions ventriculaires prématurées et la fibrillation auriculaire), d'altérations de l'ÉCG (y compris le bloc AV du 2<sup>e</sup> degré), de palpitations et de syncope ont été signalés.

Quoique rarement et particulièrement avec l'administration intraveineuse d'ondansétron, on a signalé des changements transitoires de l'ÉCG incluant un allongement de l'intervalle QTc (y compris des torsades de pointes) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Troubles ophtalmiques**

On a signalé quelques très rares cas de cécité passagère après l'administration d'ondansétron, habituellement à une dose se situant dans l'intervalle posologique recommandée, mais particulièrement si celle-ci a été administrée par voie intraveineuse.

La plupart des cas de cécité signalés ont été résolus en moins de 20 minutes. Même si on avait administré des agents chimiothérapeutiques comprenant du cisplatine à la majorité de ces patients, quelques cas de cécité sont survenus après l'administration d'ondansétron pour le traitement des nausées et vomissements postopératoires en l'absence de cisplatine. On a rapporté que certains des cas de cécité passagère étaient d'origine corticale.

### **Troubles hépatobiliaires**

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

### **Troubles neurologiques**

Des épisodes transitoires d'étourdissements (< 0,1 %) ont été signalés pendant ou après la perfusion intraveineuse 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 qu'on ait la certitude de séquelles cliniques persistantes.

## **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux**

On a signalé quelques rares cas de hoquets.

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

## **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 P<sub>450</sub> : CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. 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 CYP3A4 (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 plasmatiques 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 CYP2D6).

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 d'hypotension grave et de perte de conscience qui ont été observés lorsque l'ondansétron a été administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**REMARQUE : ratio-ONDANSETRON est seulement offert en comprimés. Par conséquent, lorsqu'il est recommandé d'administrer l'ondansétron par voie intraveineuse, il faut consulter la monographie du chlorhydrate d'ondansétron injectable.**

### **Considérations posologiques**

#### **Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie**

La dose initiale de ratio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) devrait être administrée avant la chimiothérapie, suivie de doses d'entretien adaptées selon la gravité anticipée des vomissements causés par les différents traitements anticancéreux. Le choix de la voie



d'administration et de la dose de ratio-ONDANSETRON doit être souple; la dose peut varier de 8 à 32 mg/jour. L'intensité de la stimulation émétogène détermine le choix de la posologie (voir Posologie recommandée et ajustement posologique).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

#### **Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :**

##### ***Emploi chez l'adulte :***

##### Chimiothérapie fortement émétique (p. ex. traitement comprenant du cisplatine)

Le chlorhydrate d'ondansétron injectable s'est révélé efficace pour prévenir les vomissements durant les 24 premières heures de la chimiothérapie :

##### Postchimiothérapie :

Après les 24 premières heures, 8 mg de ratio-ONDANSETRON administrés par voie orale toutes les 8 heures<sup>1</sup> pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

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

##### Dose initiale :

8 mg de ratio-ONDANSETRON par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie, ou 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes, 30 minutes avant la chimiothérapie.

##### Postchimiothérapie :

8 mg de ratio-ONDANSETRON par voie orale, 2 fois/jour, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

##### ***Emploi chez l'enfant :***

L'utilisation clinique du chlorhydrate 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. Le chlorhydrate d'ondansétron injectable devrait être administré par voie intraveineuse à raison de 3 à 5 mg/m<sup>2</sup> sur une période de 15 minutes, immédiatement avant la chimiothérapie. Après la chimiothérapie, administrer 4 mg de ratio-ONDANSETRON par voie orale, toutes les 8 heures<sup>1</sup>, pendant une période allant jusqu'à 5 jours. On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

##### ***Emploi chez les personnes âgées :***

L'efficacité et la tolérabilité du produit chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles 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**

#### ***Emploi chez l'adulte :***

##### Dose initiale :

8 mg de ratio-ONDANSETRON par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

##### Postradiothérapie :

Après le traitement, 8 mg de ratio-ONDANSETRON par voie orale, toutes les 8 heures<sup>i</sup> pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

#### ***Emploi chez l'enfant :***

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

#### ***Emploi chez les personnes âgées :***

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

<sup>i</sup> L'efficacité d'une administration biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie a été établie seulement chez les patients adultes qui recevaient des agents chimiothérapeutiques moins émétiques. Pour les autres groupes de patients, il faut déterminer sur une base individuelle s'il serait plus approprié pour le patient de recevoir une dose biquotidienne ou une dose triquotidienne en fonction de ses besoins et de sa réponse au traitement.

### **Nausées et vomissements postopératoires :**

#### ***Emploi chez l'adulte :***

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, ratio-ONDANSETRON peut être administré à raison d'une dose unique de 16 mg par voie orale 1 heure avant l'anesthésie. Ou bien, une seule dose de 4 mg de chlorhydrate d'ondansétron en injection 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 de chlorhydrate d'ondansétron en injection intraveineuse lente.

#### ***Emploi chez l'enfant :***

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

***Emploi chez les personnes âgées :***

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

**Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique :*****Emploi chez les insuffisants rénaux :***

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

***Emploi chez les insuffisants hépatiques :***

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

Aucune étude n'a été menée 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 d'ondansétron par voie intraveineuse 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 ni de la fréquence d'administration quotidienne n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine est médiocre.

**SURDOSAGE**

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, il faut administrer un traitement symptomatique et assurer le maintien des fonctions vitales selon les besoins.

Le traitement d'un surdosage par l'administration de sirop d'ipéca n'est pas recommandé étant donné que le patient n'y répondra vraisemblablement pas en raison de la propriété antiémétique de l'ondansétron.

Une perte de vision (amaurose) soudaine d'une durée de 2 à 3 minutes et une constipation grave ont été observées chez un patient qui avait reçu 72 mg d'ondansétron par voie intraveineuse en une seule dose. Une hypotension (et un évanouissement) s'est produite chez un autre patient ayant pris 48 mg d'ondansétron par voie orale. Une réaction vasovagale et un bloc cardiaque transitoire du deuxième degré ont aussi été observés à la suite d'une perfusion de 32 mg sur une période de 4 minutes seulement. Dans tous les cas, la résolution a été totale.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le chlorhydrate d'ondansétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, 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, ce qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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 P<sub>450</sub>, notamment CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4. L'isoenzyme CYP3A4 joue un rôle de premier plan dans le renouvellement 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 CYP2D6) sera vraisemblablement compensée par les autres enzymes et fera probablement peu varier, dans son ensemble, la clairance de l'ondansétron.

### Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé qu'une dose orale de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 20 à 30 ng/mL environ 12 heures après son administration. Une perfusion de 8 mg d'ondansétron a produit une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. L'administration de doses répétées d'ondansétron à raison d'un comprimé de 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a augmenté la concentration plasmatique à 40 ng/mL. Après la dose de charge initiale de 8 mg d'ondansétron, une perfusion intraveineuse continue de 1 mg/heure a permis d'obtenir une concentration plasmatique supérieure à 30 ng/mL au cours des 24 heures suivantes.

La biodisponibilité absolue de l'ondansétron chez l'homme est d'environ 60 %, et approximativement 73 % du produit absorbé se fixe aux protéines plasmatiques.

Administré par voie orale, l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les fèces. Chez l'homme, 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 l'administration d'une dose de 8 mg par voie orale, la demi-vie de l'ondansétron est de 3 à 4 heures environ; chez les personnes âgées, elle peut atteindre 6 à 8 heures.

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'ASC, de la  $C_{max}$  et de la demi-vie de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance du médicament. Selon les données recueillies jusqu'à maintenant, on ne recommande toutefois pas d'ajuster la posologie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver les comprimés ratio-ONDANSETRON entre 2 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Présentation des formes pharmaceutiques**

Comprimés ratio-ONDANSETRON

**4 mg :** Comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, portant l'inscription « rph » sur un côté et « O71 » sur l'autre côté. Offerts en contenants de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 30 ou de 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

**8 mg :** Comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, portant l'inscription « rph » sur un côté et « O71 » sur l'autre côté. Offerts en contenants de PEHD de 10, 30 ou 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

### **Composition**

Les comprimés ratio-ONDANSETRON renferment 4 mg ou 8 mg d'ondansétron base, sous forme de chlorhydrate dihydraté d'ondansétron. Les comprimés ratio-ONDANSETRON renferment aussi les ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) : amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage jaune renferme : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

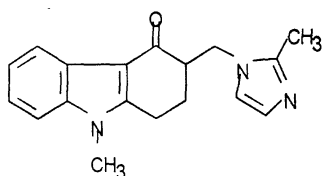
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate dihydraté d'ondansétron, USP

Nom chimique : chlorhydrate de (±)-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one dihydraté

Formule développée :



HCl .2H<sub>2</sub>O

Formule moléculaire : C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O.HCl.2H<sub>2</sub>O (chlorhydrate dihydraté)  
C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O (base)

Masse moléculaire : 365,87 g/mol (chlorhydrate dihydraté)  
293,4 g/Mol (base)

Propriétés physicochimiques :

#### Description et solubilité :

##### *Chlorhydrate dihydraté*

Le chlorhydrate dihydraté d'ondansétron est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à la température ambiante dans l'eau (~ 32 mg/mL) ou dans un soluté physiologique normal (~ 8 mg/mL), formant une solution limpide et incolore. Son point de fusion est d'environ 177 °C. Son pKa est de 7,4, et le pH d'une solution aqueuse à 1 % poids/volume est d'environ 4,6. Le coefficient de partage n-octanol/eau dépend du pH :

log D = 2,2 à un pH de 10,60

log D = 0,6 à un pH de 5,95

##### *Base*

L'ondansétron est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à un pH de 1,2 et pratiquement insoluble dans l'eau. Sa solubilité diminue à mesure que le pH augmente : il passe de très légèrement soluble à un pH se situant entre 3,5 et 5,4, à pratiquement insoluble à un pH de 8. Il est soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans l'acétonitrile et le méthanol.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives clés sur la biodisponibilité

Le tableau ci-après présente les résultats d'une étude de biodisponibilité comparant les comprimés ratio-ONDANSETRON (8 mg chlorhydrate d'ondansétron) de Pharmascience Inc. à un produit de référence, les comprimés ZOFRAN<sup>®</sup> (8 mg) de GlaxoSmithKline inc., chez des sujets à jeun.

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

**Ondansétron**  
**(1 x 8 mg)**  
**D'après les données mesurées**  
**Moyenne géométrique**  
**Moyenne arithmétique (% CV)**

PARAMÈTRE	PRODUIT À L'ESSAI : comprimés ratio-ONDANSETRON (Pharmascience inc.)	PRODUIT DE RÉFÉRENCE : ZOFRAN <sup>®</sup> ** (GlaxoSmithKline inc.)	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)	INTERVALLE DE CONFIANCE À 90 %	
				Limite inférieure	Limite supérieure
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	190,786 206,061 (40,5)	191,948 204,684 (34,9)	99,39	92,03	107,34
ASC <sub>∞</sub> (ng.h/mL)	203,569 221,596 (42,8)	204,718 219,604 (36,8)	99,44	91,68	107,85
C <sub>max</sub> (ng.h/mL)	26,539 28,435 (37,6)	26,776 28,202 (31,0)	99,12	92,79	105,87
T <sub>max</sub> (heure)*	2,14 (32,0)	2,14 (27,9)	-	-	-
T <sub>1/2él</sub> (heure)*	5,82 (22,9)	5,74 (24,3)	-	-	-

\* Valeurs exprimées sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

\*\* Les comprimés ZOFRAN<sup>®</sup> sont fabriqués par GlaxoSmithKline inc. et ont été achetés au Canada.

### Résultats d'essais cliniques

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

<b>PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS CAUSÉS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE – RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES</b>		
DOSE	Ondansétron <sup>★</sup> 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo <sup>★</sup> 3 doses du placebo
Nombre de patients	14	14
Réponse au traitement		
0 épisode émétogène	2 (14 %)	0 (0 %)
1-2 épisodes émétogènes	8 (57 %)	0 (0 %)

★ Résultats d'une étude initiale portant sur un schéma posologique différent.

<b>PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES – RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES*</b>			
	<b>TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE PAR VOIE ORALE</b>		
DOSE	ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	253	250	
Réponse au traitement			
0 épisode émétogène	126 (50 %)	79 (32 %)	< 0,001

\* La majorité des patients qui ont participé aux études portant sur la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires par l'ondansétron étaient des femmes adultes ayant reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

<b>PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS CAUSÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE – RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES*</b>			
	<b>TRAITEMENT PAR VOIE ORALE</b>		
DOSE	Ondansétron 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 émétogène	38 (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  $\geq 80$  cm<sup>2</sup>.

\* Les patients ont reçu la première dose d'ondansétron en comprimé à 8 mg ou de métoclopramide (10 mg) 1 à 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 autre 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 3 comprimés par jour pendant 3 à 5 jours.



## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

#### Pharmacodynamie

Le furet est un excellent modèle expérimental pour vérifier la propriété émétique 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 à 10 mg/kg), du cyclophosphamide (200 mg/kg), ou qu'on a irradié (2 et 8 Gy, 250 kV). Des doses d'ondansétron (0.1-1 mg/kg) administrées par voie intraveineuse ont prévenu l'apparition des vomissements causés par le cisplatine durant une période allant jusqu'à 2 heures. Dans le cas des vomissements provoqués par le cyclophosphamide, des doses sous-cutanées d'ondansétron (0,5 mg/kg) les ont éliminés complètement; elles ont de plus diminué de façon significative les nausées et ont retardé leur apparition.

Quant aux vomissements causés par l'irradiation, une dose de 0,5 mg/kg d'ondansétron seul a totalement et rapidement éliminé les nausées et les vomissements.

Chez des furets atteints de vomissements provoqués par le cyclophosphamide, l'administration d'ondansétron en concomitance avec de la dexaméthasone (2 à 5 mg/kg) a provoqué une potentialisation des effets antiémétiques de l'ondansétron (0,1 mg/kg), comparativement à l'administration d'ondansétron seul. L'ondansétron entraîne une diminution significative des haut-le-cœur (65 %) et des vomissements (72 %) lorsqu'il est administré avec de la dexaméthasone.

Les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT<sub>3</sub> 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 situés dans d'autres régions du SNC. Les systèmes nerveux périphérique ou central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une microinjection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (maléate de méthiothépine) et 5-HT<sub>2</sub> (kétanserine) n'ont aucun effet.

L'ondansétron est très sélectif pour les récepteurs 5-HT<sub>3</sub>; il ne se fixe que très peu aux autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> ou 5-HT<sub>2</sub>, les adrénorécepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  ou  $\beta_2$ , les récepteurs D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub>, les récepteurs muscariniques, nicotiques, les récepteurs GABA<sub>A</sub> et les récepteurs H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>.

Cette spécificité pharmacologique de l'ondansétron pourrait expliquer l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux, qui sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe de préférence aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D<sub>2</sub>.

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 mobilité gastrique pourrait être un effet bénéfique de l'ondansétron. Chez le chat, le chien et le singe, l'ondansétron n'a que peu d'effets sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou l'ÉCG, à des doses intraveineuses atteignant 3 mg/kg.

Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait modifier la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Un allongement de l'intervalle QT a été observé *in vivo* chez des chats anesthésiés ayant reçu des doses par voie intraveineuse; cependant, celles-ci étaient 100 fois plus élevées que les doses jugées efficaces sur le plan pharmacologique chez le chat (0,1 à 1 mcg/kg par voie i.v.). On n'a pas observé d'effet semblable chez le macaque de Buffon (0,1 à 3 mg/kg par voie i.v.). Des variations transitoires de l'ÉCG ont été signalées en pratique clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Pharmacocinétique**

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, l'administration par voie orale et(ou) intraveineuse de 1 mg/kg, la demi-vie 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 intraveineuse et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose, jusqu'à des concentrations égales à 30 fois la dose thérapeutique. Dans des études portant sur des doses multiples, aucune accumulation d'ondansétron n'a été observée.

Chez l'animal, l'ondansétron est presque complètement absorbé et il est rapidement métabolisé par N-déméthylation et hydroxylation du noyau indole, suivies d'une conjugaison à l'acide glucuronique et à un radical sulfate. Le métabolisme de premier passage est important après l'administration de doses orales.

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'homme, la liaison 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 faiblement la barrière hémato-encéphalique.

## **PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN**

### **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 œsophagienne.

Les doses d'ondansétron, aussi bien orales (16 mg, 3 f.p.j.) qu'intraveineuses (5 à 10 mg), n'ont eu aucun effet significatif sur la vidange gastrique chez des volontaires en bonne santé de même que chez des patients présentant un retard de la vidange gastrique. Dans une étude toutefois, 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'ondansétron a eu tendance à augmenter le temps de transit du grêle, et des doses uniques de 10 mg d'ondansétron administrées par voie intraveineuse ont diminué la pression du sphincter inférieur de l'œsophage chez quelques sujets.

L'ondansétron n'a aucun effet sur les résultats des tests psychomoteurs et ne cause pas de sédation.

## **MICROBIOLOGIE**

Sans objet.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicologie aiguë**

Des doses uniques d'ondansétron allant jusqu'à la  $DL_{50}$  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.

<b>Espèce</b>	<b><math>DL_{50}</math> (mg/kg)</b>	
	<b>Voie orale</b>	<b>Voie intraveineuse</b>
Souris	10 à 30	1,0 à 2,5
Rat	100 à 150	15 à 20

Tous les décès sont survenus à la suite 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
	intraveineuse	12	5 semaines	Bien toléré
Chien	orale	7,5 à 25	5 semaines	Des réactions cliniques transitoires après l'administration ont été associées à des comportements dépressifs se manifestant aux plus fortes doses utilisées.
	intraveineuse	2 à 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 reçu d'ondansétron au préalable. Chez le rat et le chien, les réactions qui sont survenues après l'administration comprenaient ce qui suit : ataxie, exophtalmie, mydriase, tremblements et troubles respiratoires. À forte dose, on a noté une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (ALAT et ASAT). 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'insertion de l'aiguille. Ces changements ont été observés après sept jours de traitement, mais ont régressé une fois la concentration de la dose 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 carcinogénicité

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

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

### Études de mutagénicité

D'après les résultats des tests de mutagénicité sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait microsomial 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 atteignant la concentration maximale n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour, lapin : 30 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable sur la gestation, le développement fœtal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie fœtale n'a été notée chez le lapin après l'administration d'ondansétron par voie orale.

Au cours d'une étude d'organogenèse, une légère toxicité a été notée chez les lapines qui avaient reçu la plus forte dose par voie intraveineuse (4,0 mg/kg/jour). Les effets comprenaient une perte pondérale chez la mère et une augmentation de l'incidence de la mortalité fœtale précoce. Dans une étude de fertilité chez le rat, il y a eu une diminution, liée à la dose, du pourcentage des 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 fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites. L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, 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.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides à des doses pouvant aller jusqu'à 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 fœtal de la génération F2 a été comparable à celui des témoins; cependant, le nombre d'implantations et de fœtus 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 ZOFTRAN<sup>®</sup>, 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 ZOFTRAN<sup>®</sup>, a novel antagonist of 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 94:397-412.
4. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT<sub>3</sub> 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 ZOFTRAN<sup>®</sup>, a selective 5-HT<sub>3</sub> 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 ZOFTRAN<sup>®</sup> 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 5HT<sub>3</sub> 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-HT<sub>3</sub> 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 (ZOFTRAN<sup>®</sup>) 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. ZOFRAN<sup>®</sup>, a 5-HT<sub>3</sub> 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 ZOFRAN<sup>®</sup>. *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 non cisplatin-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 5HT<sub>3</sub>-receptor antagonist ZOFRAN<sup>®</sup>. *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: ZOFRAN<sup>®</sup> in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988; 13:267.
21. Monographie de ZOFRAN<sup>®</sup> et ZOFRAN<sup>®</sup> ODT, GlaxoSmithKline inc., date de révision : 26 janvier 2012, n° de contrôle : 147352.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr **ratio-ONDANSETRON**

(comprimés de chlorhydrate dihydraté 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 de ratio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ratio-ONDANSETRON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ratio-ONDANSETRON ne peut être obtenu que sur ordonnance du médecin.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament porte le nom de comprimés ratio-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron) et fait partie d'un groupe d'agents appelés *antiémétiques*.

ratio-ONDANSETRON est utilisé pour :

- la prévention des nausées (sensation d'être malade) et des vomissements associés à la chimiothérapie émétique et à la radiothérapie;
- la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires.

#### Les effets de ce médicament :

Certains traitements, comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie anticancéreuse et la radiothérapie, libèrent dans l'organisme une substance naturelle (la sérotonine) susceptible de provoquer des nausées et vomissements. ratio-ONDANSETRON aide à empêcher ce phénomène, prévenant ainsi que vous éprouviez des nausées et vomissements.

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

Ne prenez pas ratio-ONDANSETRON si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients (voir Les ingrédients non médicinaux sont :) de ratio-ONDANSETRON;
- vous êtes enceinte, pourriez le devenir ou vous allaitez. Toutefois, dans certaines circonstances, votre médecin pourrait vous recommander de prendre ce médicament même si vous êtes enceinte;
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

#### L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate dihydraté d'ondansétron.

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage jaune renferme : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et talc.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

**Comprimés** : 4 mg et 8 mg.

Le médecin déterminera quelle est la teneur qui vous convient le mieux.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ratio-ONDANSETRON si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de ratio-ONDANSETRON;
- vous êtes enceinte ou susceptible de le devenir;
- vous allaitez;
- vous souffrez de troubles du foie;
- vous présentez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de troubles cardiaques.

**Contactez votre médecin immédiatement** en cas de respiration sifflante et d'oppression thoracique, de palpitations, d'enflure des paupières, du visage ou des lèvres, de même qu'en cas d'éruptions cutanées, de bosses sur la peau ou d'urticaire. **Sauf indication contraire de sa part, ne prenez pas plus de médicament que vous en a prescrit le médecin.**

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Afin de vous administrer le meilleur traitement possible, il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez. Vous devez donc lui dire quels sont ces agents, y compris ceux que vous avez achetés vous-même. ratio-ONDANSETRON peut diminuer l'efficacité des médicaments contenant du tramadol.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette apposée sur le contenant devrait mentionner la dose de médicament et à quel moment vous devez la prendre. En cas contraire, ou si vous n'êtes pas certain de la dose à prendre, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Ne prenez ce médicament ni plus souvent ni en plus grande quantité que ne vous l'a prescrit le médecin.** Toutefois, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise de votre médicament, prenez une autre dose de médicament. Si les vomissements persistent, consultez votre médecin.

#### Dose habituelle :

**Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie**



Selon le risque de nausées et de vomissements que votre chimiothérapie pourrait causer, le médecin en déterminera la dose et la fréquence.

**Adultes :** ratio-ONDANSETRON peut être administré avant ou après la chimiothérapie. La dose varie entre 8 mg et 24 mg de chlorhydrate d'ondansétron par jour (par voie orale) pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 jours, dépendamment du risque de nausées et de vomissements causés par votre traitement chimiothérapeutique.

**Enfants (4 à 12 ans) :** Après la chimiothérapie, prendre 4 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 jours.

**Nausées et vomissements causés par la radiothérapie**

**Adultes :** Prendre 8 mg par voie orale 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Après chaque traitement de radiothérapie, prendre 8 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 jours.

**Prévention des nausées et vomissements postopératoires**

**Adultes :** Prendre 16 mg par voie orale une heure avant l'anesthésie.

La dose peut être modifiée en cas de troubles hépatiques. Veuillez suivre les directives du médecin.

**Surdosage :**

Si vous avez dépassé accidentellement la dose prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié une dose et que vous ne vous sentez pas malade, prenez la prochaine dose à l'heure prévue.

Si vous avez oublié de prendre votre médicament et que vous vous sentez malade ou avez des vomissements, prenez votre dose dès que possible.

Si votre médecin vous demande de cesser votre traitement, ne gardez pas les comprimés qu'il vous reste à moins que votre médecin en décide autrement.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

La prise de ratio-ONDANSETRON peut causer des maux de tête, des bouffées vasomotrices, de la constipation ainsi qu'une sensation de chaleur. Ces symptômes ne nécessitent pas l'interruption du traitement, mais on conseille de les signaler au médecin lors de la prochaine visite.

Si la prise de ratio-ONDANSETRON n'améliore pas vos symptômes de nausées (sensation d'être malade) et de vomissements, demandez conseil auprès de votre médecin.

Consultez votre médecin immédiatement si vous vous sentez mal ou éprouvez des symptômes inconnus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux d'urgence
Peu fréquents	Troubles cardiaques tels que tachycardie / bradycardie, douleur thoracique		✓
	Convulsions		✓
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale / mouvements anormaux / tremblements		✓
Rares	Troubles ophtalmiques tels que vue brouillée	✓	
	Réaction d'hypersensibilité immédiate et symptômes tels qu'œdème de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, urticaire, augmentation de la fréquence cardiaque		✓
	Troubles du rythme cardiaque (causant parfois une perte de conscience soudaine)		✓
Très rares	Troubles de la vue tels qu'une cécité temporaire	✓	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de ratio-ONDANSETRON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants, car votre médicament pourrait leur nuire.

Conservez vos comprimés ratio-ONDANSETRON entre 2 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**Souvenez-vous :** Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous, sur ordonnance du médecin. Ne le donnez jamais à une autre personne, car cela pourrait lui nuire, même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Les renseignements contenus dans ce dépliant ne sont pas complets. Si certaines de vos questions demeurent sans réponse ou qu'un fait n'est pas clair, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Conservez ce dépliant pendant toute la durée de votre traitement,** au cas où vous auriez besoin de le relire.

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :  
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais),  
1 (877) 777-9117 (français)

ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
ratiopharm inc.

30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : Le 15 octobre 2012