

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrONDANSÉTRON INJECTABLE, USP

2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

Stérile

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation : Le 19 mars 2015

N° de contrôle de la présentation : 182573

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
MICROBIOLOGIE	26
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES.....	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

ONDANSÉTRON INJECTABLE, USP

2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

Sterile

Antiemétique (antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Liquide / ondansétron à 2 mg/mL, ampoules et fioles unidose de 2 mL et 4 mL	Sans agent de conservation. Chlorure de sodium, acide citrique (anhydre), citrate de sodium (dihydraté), eau pour injection
Intraveineuse	Liquide / ondansétron à 2 mg/mL, fioles multidoses de 20 mL	Contient des agents de conservation. Acide citrique (monohydraté), p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), eau pour injection.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Ondansétron Injectable, USP est indiqué :

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

Pédiatrie (4-18 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie

L'ondansétron s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Ondansétron Injectable, USP n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Nausées et vomissements postopératoires

Ondansétron Injectable, USP n'est indiqué dans aucun groupe d'âges au sein de cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Post-chimiothérapie

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

Nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'emploi de l'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. Ondansétron Injectable, USP n'est donc pas indiqué dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourrait développer cette anomalie, y compris ceux ayant

une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicinaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

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

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

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

Manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Des manifestations menaçant la vie des patients et ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris Ondansétron Injectable, USP lorsque ces agents sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants : modifications de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p.ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles pouvant menacer la vie du patient, on doit cesser le traitement en présence de manifestations semblables et instaurer le traitement symptomatique de soutien. Si le traitement concomitant par Ondansétron Injectable, USP et un médicament influant sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et de majorer la dose (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance d'une dose de 8 mg d'ondansétron administrée par voie intraveineuse a diminué de façon significative, et la demi-vie sérique a significativement augmenté. Dans les cas d'atteinte hépatique modérée ou sévère, il est par conséquent recommandé de réduire la dose et de ne pas dépasser 8 mg/jour. La dose peut être administrée en une seule fois, par voie orale ou intraveineuse. Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant des signes d'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du médicament.

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Comme l'ondansétron est métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les agents qui déclenchent ou inhibent la libération de ces enzymes peuvent modifier la clairance et, par conséquent, la demi-vie de l'ondansétron. Compte tenu des données existantes, on ne recommande cependant pas d'adapter la posologie de ce dernier chez les sujets qui prennent des médicaments métabolisés par cette voie enzymatique.

Populations particulières

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Le chlorhydrate d'ondansétron et l'ondansétron ont été administrés à plus de 2 500 patients dans le monde au cours d'études cliniques contrôlées et il a été bien toléré.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

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

Troubles généraux :

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

Troubles cardiovasculaires :

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

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

Troubles oculaires :

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

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

Troubles hépatobiliaires :

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

Troubles du système nerveux :

Des épisodes transitoires d'étourdissements (< 0,1 %) ont été signalés pendant ou après la perfusion i.v. d'ondansétron.

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

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique et au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris Ondansétron Injectable, USP, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

On fait état de très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses, y compris des cas mortels. Ces rapports comprenaient des éruptions cutanées toxiques telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique et sont survenus chez des

patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à ces réactions bulleuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 1A2. Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron pouvant pallier à une hausse ou à une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté que les patients traités par des inducteurs de CYP 3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron. Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition d'une enzyme ou du ralentissement de l'activité enzymatique (par ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP 2D6).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc

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

- antiarythmiques de classe 1A (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p.ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta 2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques : Il est déconseillé d'utiliser Ondansétron Injectable, USP en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes.

Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

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

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

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

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

Manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (y compris les triptans, les ISRS, IRSN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pertazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments pouvant altérer le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézolide [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible], et le bleu de méthylène; voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ondansétron Injectable, USP provoque un allongement de l'intervalle QTc dont l'ampleur est proportionnelle à la dose administrée. Chez les patients traités par voie i.v., cet effet devrait être plus marqué lorsque le médicament est administré en perfusion rapide. Dans tous les cas, on administrera de préférence la dose minimale efficace en perfusion lente.

Posologie recommandée et modification posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte :

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

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

La dose initiale de Ondansétron Injectable, USP doit être administrée avant la chimiothérapie, suivie de doses d'entretien adaptées à la sévérité anticipée des vomissements causés par les différents traitements anticancéreux. La dose habituelle de Ondansétron Injectable, USP est de 8 mg par perfusion i.v. durant 15 minutes, administrés au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Une dose initiale de Ondansétron Injectable, USP atteignant au maximum 16 mg peut être administrée par perfusion i.v. durant 15 minutes. L'administration par voie i.v. d'une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être tentée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc proportionnel à la dose. Cet effet d'allongement de l'intervalle QTc devrait aussi être plus marqué en cas d'administration i.v. rapide. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie).

Il faut diluer les doses de Ondansétron Injectable, USP supérieures à 8 mg et pouvant atteindre au plus 16 mg dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, puis les administrer par perfusion i.v. durant au moins 15 minutes. Les doses de 8 mg ou moins ne nécessitent aucune dilution et peuvent être administrées par perfusion i.v. durant 15 minutes.

Post-chimiothérapie :

Deux doses additionnelles de 8 mg peuvent être administrées par voie i.v. (perfusions de 15 minutes) 4 et 8 heures après l'administration de la dose initiale d'ondansétron.

Après les 24 premières heures, 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron administrés par voie orale toutes les 8 heures¹ pendant une période allant jusqu'à 5 jours. ***Veillez consulter la monographie de produit sur les comprimés et/ou la solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron pour de plus amples renseignements.***

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

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

Dose initiale :

8 mg de Ondansétron Injectable, USP administrés par perfusion i.v. durant 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie; ou un comprimé de 8 mg par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie. ***Veillez consulter la monographie de produit sur les comprimés et/ou la solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron pour de plus amples renseignements.***

Post-chimiothérapie :

Le chlorhydrate d'ondansétron de 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 5 jours. ***Veillez consulter la monographie de produit sur les comprimés et/ou la solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron pour de plus amples renseignements.***

Chez l'enfant :

À ce jour, l'utilisation clinique d'ondansétron pour le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie chez l'enfant est limitée, mais ce médicament s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. Ondansétron Injectable, USP doit être administrée par voie i.v. à raison de 3 à 5 mg/m² sur une période de 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Après le traitement, un comprimé d'ondansétron à 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heures², pendant une période allant jusqu'à 5 jours. ***Veillez consulter la monographie de produit sur les comprimés et/ou la solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron pour de plus amples renseignements.*** Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques. Par conséquent, de Ondansétron Injectable, USP n'est pas indiqué chez les enfants de 3 ans et moins (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Chez la personne âgée :

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

Préparation administrée par voie i.v.:

Chez les patients de 65 ans et plus, toutes les doses administrées par voie i.v. doivent être diluées dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %.

Chez les patients de 65 à 74 ans, la dose initiale de Ondansétron Injectable, USP de 8 ou de 16 mg administrée par perfusion i.v. durant 15 minutes peut être suivie de deux doses de 8 mg administrées selon les mêmes modalités à au moins 4 heures d'intervalle. L'administration d'une

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

dose initiale de 16 mg risque davantage, selon les prévisions, d'entraîner un léger allongement de l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ECG des patients peut être envisagée.

Chez les patients de 75 ans et plus, la dose initiale de Ondansétron Injectable, USP ne doit pas dépasser 8 mg par perfusion i.v. durant 15 minutes. Cette dose initiale peut être suivie de deux doses de 8 mg administrées selon les mêmes modalités à au moins 4 heures d'intervalle. L'administration de la troisième dose risque davantage, selon les prévisions, d'entraîner un léger allongement de l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ECG des patients peut être envisagée.

Nausées et vomissements postopératoires :

Chez l'adulte :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, le chlorhydrate d'ondansétron peut être administré par voie orale à raison d'une seule dose de 16 mg une heure avant l'anesthésie. ***Veillez consulter la monographie de produit sur les comprimés et/ou la solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron pour de plus amples renseignements.*** Ou bien, une dose unique de 4 mg d'ondansétron injectable, non diluée, peut être injectée par voie intraveineuse, de préférence durant 2 à 5 minutes, mais pas moins de 30 secondes, au moment de l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires, une dose unique de 4 mg, non diluée, injectée par voie intraveineuse, de préférence durant 2 à 5 minutes, mais pas moins de 30 secondes, est recommandée.

Chez l'enfant :

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

Chez les personnes âgées :

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

Patients présentant une atteinte rénale ou hépatique :

Atteinte rénale :

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

Atteinte hépatique :

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg d'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose et de ne pas dépasser 8 mg par jour chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie intraveineuse ou orale. ***Veillez consulter la monographie de produit sur les comprimés et/ou la solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron pour de plus amples renseignements.***

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

Métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine :

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

Administration

Administration des solutions pour perfusion i.v.

Compatibilité avec les solutions i.v. :

Ondansétron Injectable, USP (préparation sans agent de conservation) ne doit être mélangé qu'avec les solutions pour perfusion recommandées ci-dessous :

Chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Dextrose à 5 % p/v pour injection;
Mannitol à 10 % p/v pour injection;
Solution de Ringer pour injection;
Chlorure de potassium à 0,3 % p/v et chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Chlorure de potassium à 0,3 % p/v et dextrose à 5 % p/v pour injection.

Ondansétron Injectable, USP (préparation avec agents de conservation) est compatible avec les solutions suivantes :

Dextrose à 5 % p/v pour injection;
Chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Dextrose à 5 % p/v et chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Dextrose à 5 % p/v et chlorure de sodium à 0,45 % p/v pour injection;
Chlorure de sodium à 3 % p/v pour injection.

Compatibilité avec d'autres médicaments :

Ondansétron Injectable, USP ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la même seringue ou le même nécessaire à perfusion.

Les médicaments suivants peuvent être injectés à partir du site en Y du nécessaire à perfusion, pour les concentrations d'ondansétron se situant entre 16 et 160 µg/mL. Si la concentration des médicaments cytotoxiques nécessaire est supérieure aux valeurs indiquées ci-dessous, ceux-ci doivent être administrés dans une tubulure i.v. séparée.

Préparations injectables d'ondansétron avec et sans agents de conservation :

Cisplatine - concentration maximale de 0,48 mg/mL administrée sur une période de 1 à 8 heures.

Préparation injectable d'ondansétron sans agents de conversation :

5-fluorouracile - concentration maximale de 0,8 mg/mL administrée à raison d'au moins 20 mL/heure. Des concentrations plus élevées de 5-fluorouracile peuvent faire précipiter l'ondansétron. La solution de 5- fluorouracile pour perfusion peut contenir jusqu'à 0,045 % p/v de chlorure de magnésium.

Carboplatine - concentration de 0,18 mg/mL à 9,9 mg/mL administrée sur une période de 10 à 60 minutes.

Ceftazidime - injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 250 à 2 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection, BP.

Cyclophosphamide - injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 100 à 1 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection, BP, à raison de 5 mL par 100 mg de cyclophosphamide.

Doxorubicine et épirubicine - injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 10 à 100 mg sous forme de solution à 2 mg/mL. Les préparations sous forme de poudre lyophilisée peuvent être reconstituées dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP.

Étoposide - concentration de 0,144 mg/mL à 0,25 mg/mL administrée sur une période de 30 à 60 minutes.

SURDOSAGE

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

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

au besoin.

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

La « cécité soudaine » (amaurose) pendant 2 ou 3 minutes, accompagnée de constipation sévère, s'est produite chez un patient ayant reçu 72 mg d'ondansétron i.v. en une seule dose. L'hypotension (et l'évanouissement) s'est produite chez un autre patient qui a pris 48 mg d'ondansétron par voie orale. Après perfusion de 32 mg du médicament en 4 minutes seulement, un épisode vaso-vagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Des anomalies neuromusculaires, une instabilité autonome, de la somnolence, et de brèves convulsions tonico-cloniques généralisées (qui se sont résorbées après l'administration d'une dose de benzodiazépine) ont été observées chez un nourrisson de 12 mois qui a ingéré 7 ou 8 comprimés d'ondansétron à 8 mg (soit environ quarante fois la dose recommandée de 0,1 à 0,15 mg/kg chez l'enfant). Dans tous les cas, la résolution a été totale.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

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

Pharmacodynamie

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

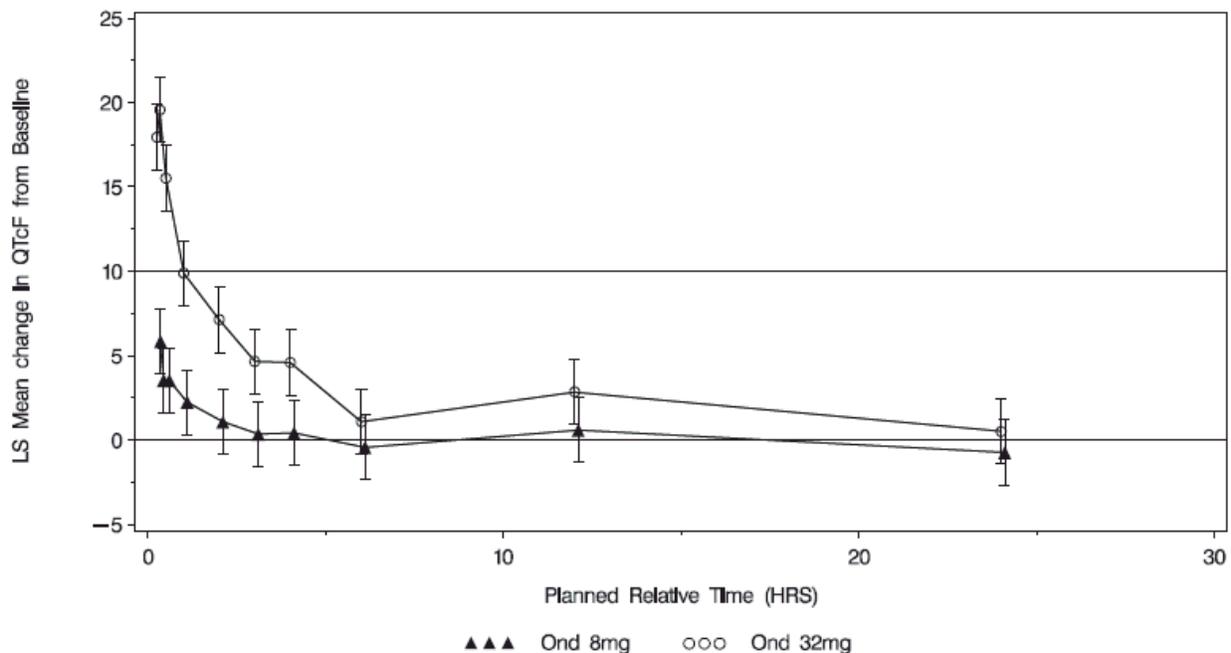
ensemble, la clairance de l'ondansétron.

Électrocardiographie

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

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

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



Une étude d'évaluation par ECG n'a pas été réalisée dans le cas de l'administration d'ondansétron injectable, USP par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg d'ondansétron injectable, USP pourrait entraîner une augmentation

moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC à 90 % - 2,1, 3,3) à l'état d'équilibre, laissant présager une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % - 21,1, 29,0).

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

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1 ½ heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. L'administration de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL. La perfusion i.v. continue de 1 mg/heure de ce médicament après une dose d'attaque de 8 mg a permis de maintenir les concentrations plasmatiques à plus de 30 ng/mL durant 24 heures.

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

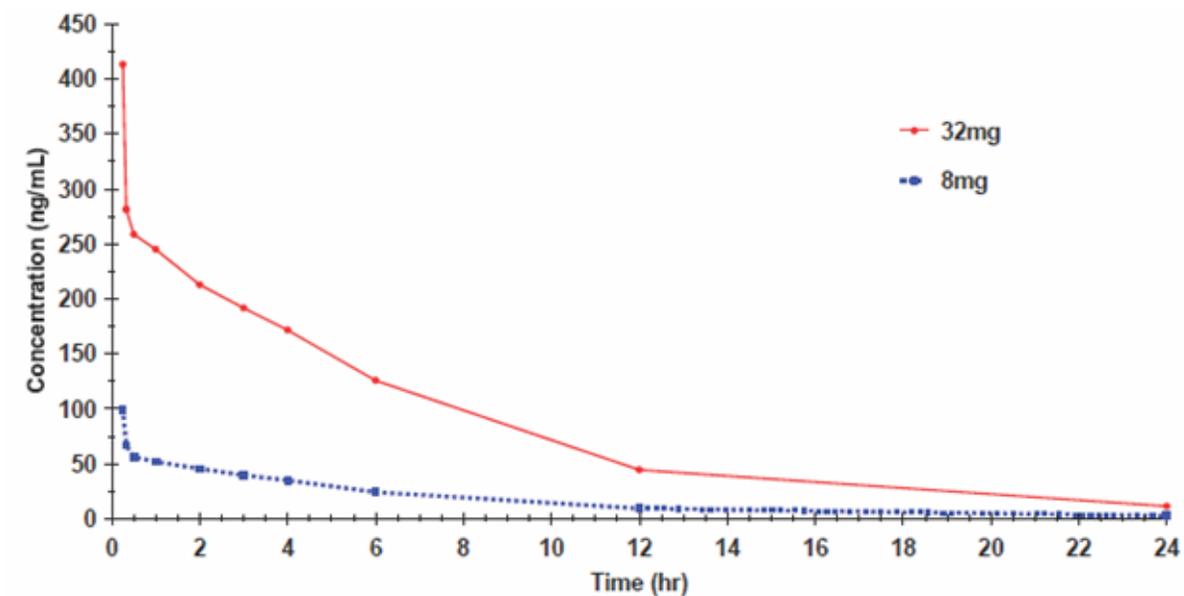
Administré par voie orale ou i.v., l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %)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

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

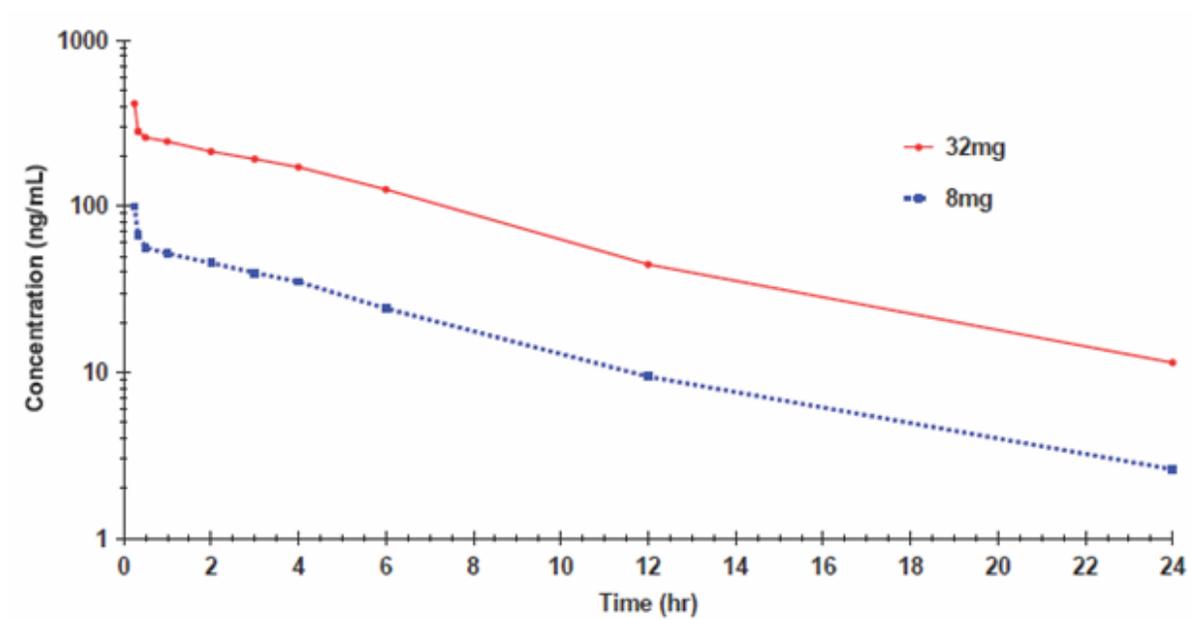
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

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

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne, on a observé une réduction de l'aire sous la courbe

(ASC), de la concentration maximale (C_{max}) et de la demi-vie de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance du médicament. Toutefois, en raison de la variabilité inter-sujets dans les données recueillies jusqu'à maintenant, aucun ajustement de la posologie ne peut être recommandé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Les premières études de phase I regroupant des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée l'âge des sujets et une augmentation de la demi-vie du médicament. Cependant, la grande variabilité inter-sujets s'est traduite par un chevauchement considérable des résultats des sujets jeunes (< 65 ans) et des sujets âgés (\geq 65 ans) au regard des paramètres pharmacocinétiques; aucune différence n'a été observée globalement sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients cancéreux jeunes et âgés qui ont participé aux études cliniques sur le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Chez la personne âgée**).

Les données modélisées plus récentes sur les concentrations plasmatiques d'ondansétron et la réponse à l'exposition au médicament permettent de prévoir que l'effet sur l'intervalle QTcF sera plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes. L'administration du médicament chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans est l'objet de recommandations posologiques particulières (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Chez la personne âgée**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Ondansétron Injectable, USP doit être conservé entre 15 et 30°C.

Ondansétron Injectable, USP doit être conservé à l'abri du gel et de la lumière.

Ondansétron Injectable, USP ne doit pas être stérilisé à l'autoclave.

Stabilité et entreposage des solutions diluées : Pour effectuer les études de compatibilité, des sacs à perfusion en chlorure de polyvinyle, des nécessaires à perfusion en chlorure de polyvinyle et des seringues en polypropylène ont été utilisés. L'ondansétron dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % p/v ou du dextrose à 5 % p/v s'est révélé stable dans des seringues en polypropylène. Il semblerait que l'ondansétron injectable dilué dans d'autres solutions pour perfusion compatibles serait également stable dans des seringues en polypropylène.

Les solutions injectables doivent être préparées au moment de la perfusion. Ondansétron Injectable, USP, une fois dilué dans une solution i.v. recommandée, doit être utilisé dans les 24 heures s'il est conservé à la température ambiante ou dans les 72 heures s'il est conservé au réfrigérateur, à cause du risque de contamination bactérienne durant la préparation.

Les hôpitaux et les établissements de santé qui ont des programmes reconnus de préparation des solutions i.v. et qui utilisent des techniques aseptiques validées pour la préparation des solutions i.v. peuvent prolonger la durée de conservation l'ondansétron injectable, USP, dans un mélange de dextrose à 5 % pour injection dans des sacs Vialflex[®], à la concentration de 0,14 mg/mL, jusqu'à 7

jours lorsqu'il est réfrigéré entre 2 et 8 °C³.

Fiole unidose : Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation :

Ondansétron Injectable, USP à 2 mg/mL (sous forme de chlorhydrate dihydraté) pour voie intraveineuse est présenté en ampoules de 2 mL (4 mg) et 4 mL (8 mg) sans agent de conservation, en boîtes de 5 unités; en fioles unidose de 2 mL (4 mg) et 4 mL (8 mg) sans agent de conservation, en boîtes de 5 unités; et en fioles multidose de 20 mL (40 mg) avec agents de conservation, en boîtes de 1 unité.

Composition :

Ondansétron Injectable, USP, contient 2 mg/mL d'ondansétron (base libre), sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

Ondansétron Injectable, USP (préparation sans agents de conservation) contient également :

Chlorure de sodium	9 mg/mL
Acide citrique (anhydre)	0.5 mg/mL
Citrate de sodium (dihydraté)	0,25 mg/mL
Citrate de sodium (dihydraté)	qs
Eau pour injection	qs

Ondansétron Injectable, USP (préparation avec agents de conservation) contient également :

Acide citrique (monohydraté)	0,5 mg/mL
Citrate de sodium (dihydraté)	0,25 mg/mL
Citrate de sodium (dihydraté)	qs
Chlorure de sodium	8,3 mg/mL
p-hydroxybenzoate de méthyle	1,2 mg/mL
p-hydroxybenzoate de propyle	0,15 mg/mL
Eau pour injection	qs

³ Comme pour toute autre préparation à usage parentéral, quand la solution et le contenant le permettent, le mélange destiné à l'injection intraveineuse doit faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler, avant l'administration, toute turbidité, présence de particules ou de précipité, coloration anormale ou fuite. Les solutions présentant l'une ou l'autre de ces caractéristiques ne doivent pas être utilisées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

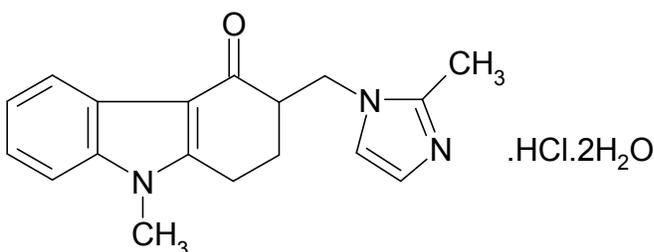
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

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 moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{19}N_3O.HCl.2H_2O$; 365,9

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à la température ambiante soit dans l'eau (~ 32 mg/mL) soit dans une solution physiologique salée (~ 8 mg/mL) et donne une solution limpide et incolore. Le point de fusion du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est d'environ 177 °C. Son pKa est de 7,4 et le pH d'une solution aqueuse à 1 % p/v est d'environ 4,6. Le coefficient de distribution entre le n-octanol et l'eau varie en fonction du pH :

log D = 2,2 à un pH de 10,60

Log D = 0,6 à un pH de 5,95

ESSAIS CLINIQUES

Résultats d'études

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

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS CAUSÉS PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES					
DOSE	Ondansétron* 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo* 3 doses de placebo	Ondansétron 8 mg i.v. + 1 mg/heure, 24 heures	Ondansétron 8 mg i.v.	Ondansétron 32 mg i.v.
Nombre de patients	14	14	168	152	173
Réponse au traitement					
0 épisode de vomissements	2 (14 %)	0 (0 %)	92 (55 %)	82 (54 %)	97 (56 %)
1-2 épisodes de vomissements	8 (57 %)	0 (0 %)	-	-	-

* Résultats d'une étude initiale portant sur différentes posologies

TRAITEMENT DES VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES * RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES#			
TRAITEMENT PAR VOIE INTRAVEINEUSE			
DOSE	Ondansétron 4 mg i.v.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	136	139	
Réponse au traitement			
0 épisode de vomissements	103 (76 %)	62 (46 %)	< 0,001

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

TRAITEMENT DES VOMISSEMENTS POSTOPÉRATOIRES *			
RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES [#]			
TRAITEMENT PAR VOIE INTRAVEINEUSE			
DOSE	Ondansétron 4 mg i.v.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	104	117	
Réponse au traitement			
0 épisode de vomissements	49 (47 %)	19 (16 %)	< 0,001

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pharmacologie humaine

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

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

de 8 mg ont de fait augmenté la vidange gastrique chez plus de la moitié des volontaires.

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

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

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

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

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë :

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

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez le rat qui

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

Toxicité chronique :

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

Études de carcinogénicité :

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

L'ondansétron ne s'est révélé oncogène 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 post-mitochondrial de foie de rat, rien n'indique que le produit soit mutagène.

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

Reproduction et tératologie :

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

Au cours d'une étude de l'organogénèse, une légère toxicité a été notée chez les lapines qui

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

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les 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, prélevés simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour 22 après la mise bas, n'a eu aucun effet sur la gestation, pas plus que sur le développement postnatal et l'accouplement des sujets de la génération F₁. Le développement 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 ZOFRAN[®], 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 ZOFRAN[®], 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 ZOFRAN[®], a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; i:1461-1463.
7. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T. The efficacy and safety of ZOFRAN[®] in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:137-139.
8. 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.
9. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB: Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (ZOFRAN[®]) when used as an anti-emetic in patients receiving anti-cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:659-662.
10. 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.
11. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J: ZOFRAN[®], a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;23:389-391.
12. 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.

13. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB: Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist ZOFTRAN[®]. *Cancer Treatment Rev.* 1987;14:333-336.
14. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S15-S19.
15. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J: ZOFTRAN[®] in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988;13:267
16. Monographie de produit ZOFTRAN[®]. GlaxoSmith Kline Inc., N° de contrôle : 160413, Le 25 janvier 2013.
17. Monographie de produit ZOFTRAN[®], GlaxoSmith Kline Inc., N° de contrôle : 166058, Le 02 juin 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrONDANSÉTRON INJECTABLE, USP

**2mg/mL d'ondansétron, (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)
Stérile**

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 Ondansétron Injectable, USP, 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 Ondansétron Injectable, USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. On ne peut obtenir l'ondansétron injectable, USP, que sur ordonnance d'un médecin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle Ondansétron Injectable, USP (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté). Il fait partie des antiémétiques.

L'ondansétron sert à :

- prévenir les nausées (envie de vomir) et les vomissements durant le traitement du cancer (chimiothérapie);
- prévenir et à traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale et la chimiothérapie anticancéreuse libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. L'ondansétron aide à empêcher la libération de cette substance, prévenant ainsi les nausées et les vomissements.

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

N'utilisez pas Ondansétron Injectable, USP si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de Ondansétron Injectable, USP (voir « Les ingrédients non médicinaux sont : »);
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicinaux est :

Ondansétron Injectable, USP contient de l'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) comme ingrédient médicinaux.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Ondansétron Injectable, USP (préparation sans agent de conservation, en ampoules et fioles unidose de 2 mL et 4 mL) contient : chlorure de sodium, acide citrique (anhydre), citrate de sodium (dihydraté), eau pour injection.

Ondansétron Injectable, USP, (préparation avec agents de conservation, en fioles multidose de 20 mL) contient : acide citrique (monohydraté), p-hydroxybenzoate de méthyle, p-hydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), eau pour injection.

La présentation :

Ondansétron Injectable, USP à 2 mg/mL (sous forme de chlorhydrate dihydraté) est présenté en ampoules de 2 mL (4 mg) et 4 mL (8 mg) sans agent de conservation, en boîtes de 5 unités; en fioles unidose de 2 mL (4 mg) et 4 mL (8 mg) sans agent de conservation, en boîtes de 5 unités; et en fioles multidose de 20 mL (40 mg) avec agents de conservation, en boîtes de 1 unité.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Ondansétron Injectable, USP, si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans la composition de Ondansétron Injectable, USP;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à Ondansétron Injectable, USP, comme des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*;
- vous êtes enceinte prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous présentez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.
- vous présentez un allongement de l'intervalle QT/QTc ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- vous présentez de faibles taux de potassium, magnésium ou calcium dans le sang.

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, si vous avez des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursouffures sur le corps ou de l'urticaire, **informez-en immédiatement votre médecin.**

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, l'ondansétron

exerce un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré comme un changement sur l'électrocardiogramme (ECG). Dans de très rares cas, les médicaments ayant cet effet sur l'ECG peuvent entraîner un dérèglement du rythme cardiaque (arythmie/dysrythmie) pouvant donner lieu à des étourdissements, des palpitations (perception de battements forts et rapides ou battements irréguliers), des évanouissements ou la mort. Ces troubles du rythme cardiaque risquent davantage de survenir chez les patients qui présentent des facteurs de risque, par exemple des problèmes cardiaques, ou qui prennent des médicaments qui interagissent. En général, les femmes et les personnes de plus de 65 ans courent un plus grand risque. Il est important de suivre les instructions de votre médecin concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous manifestez des symptômes d'un trouble possible du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations (perception de battements forts et rapides ou battements irréguliers) ou des évanouissements, consultez immédiatement un médecin.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare, mais pouvant menacer votre vie, qui peut se produire si vous prenez Ondansétron Injectable, USP avec certains médicaments. Il peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Prenez soin de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas avec presque tous les médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Afin d'éviter des réactions pouvant mettre votre vie en danger, mentionnez à votre professionnel de la santé TOUS les médicaments que vous prenez y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce. Il est important que votre médecin connaisse tous vos médicaments afin que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible. Dites à votre médecin si vous prenez de la carbamazépine, de la phénytoïne ou de la rifampicine. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol, Ondansétron Injectable, USP, pourrait réduire son efficacité.

Prenez soin également de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez :

- Des médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- Des antipsychotiques;
- Des antidépresseurs;
- Des antibiotiques ou antifongiques;
- Des analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- D'autres médicaments pour traiter les nausées et les

vomissements;

- Des médicaments antiasthmatiques;
- Des médicaments anticancéreux;
- Des diurétiques;
- Des médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS*, les IRSN** et les triptans) ou médicaments qui altèrent de façon notable le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO [y compris le linézolide, un antibiotique] et le bleu de méthylène).

* ISRS (Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine) – utilisé pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., escitalopram, citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline.

** IRSN (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline) – employés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ondansétron Injectable, USP ne peut être administré par le patient. Il doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie Vous recevrez le Ondansétron Injectable, USP par perfusion intraveineuse. Le médecin déterminera le schéma posologique qui vous convient selon le risque de nausées et de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : La dose unique de Ondansétron Injectable, USP administrée par voie intraveineuse avant la chimiothérapie varie de 8 à 16 mg. Vous pourriez également recevoir de l'ondansétron par voie orale après la chimiothérapie.

Enfants (4 à 12 ans) : La dose qui varie de 3 à 5 mg/m² est administrée immédiatement avant la chimiothérapie.

Nausées et vomissements postopératoires

Adultes : En prévention des nausées et des vomissements postopératoires, la dose de 4 mg est administrée au moment de la chirurgie. En traitement des nausées et des vomissements postopératoires, la dose est de 4 mg, administrée après l'intervention chirurgicale. Si vous avez des problèmes de foie, la dose pourrait être changée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Quand vous prenez du Ondansétron Injectable, USP, il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation. Vous pourriez également avoir une douleur, une rougeur et une sensation de brûlure à l'endroit de la piqûre.

Une pression artérielle basse et le hoquet ont également été

signalés, mais peu fréquemment.

Si vos nausées (envie de vomir) ou vos vomissements persistent après avoir pris du Ondansétron Injectable, USP, consultez votre médecin.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, informez-en immédiatement votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Fréquence	Effets secondaires/ Symptômes	Communiquez immédiatement avec votre médecin
Peu fréquents	Problèmes cardiaques, par ex., accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine	X
	Convulsions	X
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements	X
Rares	Problèmes de la vue, par ex. vision brouillée	X
	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, de l'urticaire, un pouls rapide	X
	Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissements)	X
	Syndrome sérotoninergique : des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise de concomitante de Ondansétron Injectable, USP et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de 	X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Fréquence	Effets secondaires/ Symptômes	Communiquez immédiatement avec votre médecin
	conscience, coma <ul style="list-style-type: none"> • Battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • Tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination • Nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, transpiration, frissons 	
Très rare	Problèmes de la vue, par ex., cécité passagère	X
	Signes de réactions cutanées graves (éruptions cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche, et desquamation [peau qui pèle])	X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par le Ondansétron Injectable, USP.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez Ondansétron Injectable, USP entre 15 et 30°C.

Ondansétron Injectable, USP doit être conservé à l'abri du gel et de la lumière. Ondansétron Injectable, USP ne doit pas être stérilisé à l'autoclave.

Les solutions injectables doivent être préparées au moment de la perfusion. Ondansétron Injectable, USP, une fois dilué dans une solution i.v. recommandée, doit être utilisé dans les 24 heures s'il est conservé à la température ambiante ou dans les 72 heures s'il est conservé au réfrigérateur, à cause du risque de contamination bactérienne durant la préparation.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS

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

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :
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

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : Le 19 mars 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca