

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-ONDANSETRON Comprimés d'ondansétron, USP

4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

PrONDANSÉTRON INJECTABLE

Ondansétron injectable, USP
2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 25 janvier 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 190801

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	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
MICROBIOLOGIE.....	29
TOXICOLOGIE.....	30
RÉFÉRENCES.....	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	35
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

Pr **TEVA-ONDANSETRON**

Pr **ONDANSÉTRON INJECTABLE** (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage renferme : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, macrogol, polyéthylèneglycol et polysorbate.
Intraveineuse	Injection / 2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	Fioles de 2 mL et de 4 mL : acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium et eau pour injection. Fiole de 20 mL : acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, chlorure de sodium, méthylparabène, propylparabène et eau pour injection.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE (chlorhydrate d'ondansétron) sont indiqués pour :

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

Enfants (4 à 18 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie

Le chlorhydrate d'ondansétron s'est révélé efficace et bien toléré chez les enfants de 4 à 12 ans (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne sont pas indiqués pour le traitement des enfants de 3 ans

ou moins.

Nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie

TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne sont indiqués dans aucun groupe d'âge au sein de cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne sont indiqués dans aucun groupe d'âge au sein de cette population.

Personnes âgées (> 65 ans)

Nausées et vomissement consécutifs à la chimiothérapie et à la 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

- TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE (chlorhydrate d'ondansétron) sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ces derniers. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Des comptes rendus faisant état de cas de profonde hypotension et de perte de conscience par suite de l'administration d'apomorphine et d'ondansétron, l'utilisation concomitante de ces deux agents est contre-indiquée.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système immunitaire

Une hypersensibilité croisée entre 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.

Système cardiovasculaire

Prolongation de l'intervalle QTc : L'ondansétron prolonge l'intervalle QT (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Électrocardiogramme). L'ampleur de la prolongation de l'intervalle QTc dépend de la dose et de la vitesse de la perfusion. En outre, des comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas de torsades de pointes chez des patients ayant reçu de l'ondansétron. Les torsades de pointes sont des tachyarythmies ventriculaires polymorphes. En règle générale, le risque de torsades de pointes augmente avec l'ampleur de la prolongation de l'intervalle QTc produite par le médicament. Elles peuvent ne produire aucun symptôme ou au contraire être ressenties sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Les torsades de pointes prolongées peuvent évoluer vers la fibrillation ventriculaire et la mort cardiaque subite.

L'emploi de l'ondansétron doit être évité chez les patients présentant un syndrome congénital du QT long. L'ondansétron doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent ou pourraient présenter une prolongation de l'intervalle QTc, incluant les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, de bradyarythmie, ou chez les patients qui prennent d'autres produits médicinaux susceptibles d'entraîner une prolongation de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'hypokaliémie, l'hypocalcémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration de l'ondansétron.

Les facteurs de risque additionnels de torsades de pointes dans la population générale sont présentés dans la liste ci-après, qui n'est pas exhaustive.

- Sexe féminin;
- Âge de 65 ans ou plus;
- Prolongation de l'intervalle QT/QTc au départ;
- Présence de variantes génétiques ayant une incidence sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;
- Antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant 50 ans;
- Cardiopathie (p. ex. ischémie myocardique ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, troubles de la conduction);
- Antécédents d'arythmies (en particulier d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire, ou cardioversion récente de la fibrillation auriculaire);
- Bradycardie (< 50 bpm);
- Événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, AVC, traumatisme intracrânien);
- Carences nutritionnelles (p. ex. troubles de l'alimentation, régimes alimentaires extrêmes);
- Diabète sucré;
- Neuropathie autonome.

TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE (chlorhydrate d'ondansétron) ne préviennent pas les nausées et vomissements qui caractérisent le mal des transports.

Neurologie

Syndrome sérotoninergique/Syndrome malin des neuroleptiques : Des manifestations menaçant le pronostic vital et ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées par suite de l'administration concomitante d'antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, dont le chlorhydrate d'ondansétron, et d'autres agents sérotoninergiques et/ou de neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les manifestations suivantes : modifications de l'état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p.ex. tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex. hyperréflexivité, incoordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles susceptibles de menacer la vie du patient, on doit interrompre le traitement en présence de manifestations semblables et administrer un traitement de soutien symptomatique. Si l'état clinique justifie l'administration d'un traitement concomitant par le chlorhydrate d'ondansétron et un médicament ayant une incidence sur le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé d'observer le patient de près, en particulier au moment où le traitement est amorcé et lors de toute augmentation de la posologie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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.

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ou inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique des médicaments. Par contre, étant donné qu'il est métabolisé par les isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les agents qui induisent ou inhibent ces enzymes peuvent modifier sa clairance et, par conséquent, sa demi-vie. Néanmoins, compte tenu des données dont on dispose, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de l'ondansétron chez les patients qui prennent de tels agents.

Appareil digestif

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

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 l'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandé.

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 n'est pas recommandé durant le traitement par l'ondansétron.

Enfants (< 3 ans) : On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez les enfants 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

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 %).

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'ÉCG.

Système nerveux central :

On a signalé de rares cas de convulsions. Troubles locomoteurs et dyskinésie ont été signalés à une fréquence de 0,1 % à 0,3 % dans deux essais cliniques de grande envergure sur l'ondansétron.

Dermatologique :

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

Oculaire :

De rares cas de troubles visuels transitoires (p. ex. vue brouillée) survenant pendant ou peu de temps après l'administration intraveineuse d'ondansétron ont été signalés, surtout lorsque la vitesse de perfusion était égale ou supérieure à 30 mg sur 15 minutes.

Hypersensibilité :

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

Réactions locales :

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

Métabolique :

Des augmentations transitoires de l'ALT et de l'AST, dépassant de 2 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.

Effets indésirables signalés durant la période de pharmacovigilance

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 profil d'effets indésirables observé chez les enfants et les adolescents était comparable à celui observé chez les adultes.

Troubles immunitaires

De rares cas de réactions d'hypersensibilité, parfois graves (p. ex. œdème laryngé, stridor, laryngospasme et arrêt cardiorespiratoire), 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^e 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 des cas d'allongement de l'intervalle QTc, de torsades de pointes, de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de mort subite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Système cardiovasculaire).

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 recommandé, mais particulièrement lorsque 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 signalé des cas occasionnels d'augmentation asymptomatique des valeurs de la fonction hépatique.

Troubles neurologiques

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

Des cas peu fréquents (< 1 %) évoquant des réactions extrapyramidales, notamment des crises oculogyres ou des réactions dystoniques (p. ex. dyskinésie oro-faciale, opisthotonos, tremblements, etc.), des troubles locomoteurs et de la dyskinésie ont été signalés sans qu'on ait la certitude de séquelles cliniques persistantes.

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées par suite de l'administration concomitante d'antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, dont le chlorhydrate d'ondansétron, et d'autres agents sérotoninergiques et/ou de neuroleptiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Neurologie).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

On a signalé quelques rares cas de hoquets.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

De très rares comptes rendus ont été reçus qui font état de réactions bulleuses, parfois mortelles, touchant la peau et les muqueuses. Les réactions mentionnées dans ces comptes rendus comprenaient entre autres des éruptions cutanées toxiques telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, survenues chez des patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'être associés à des réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- Apomorphine (voir CONTRE-INDICATIONS)

Interactions médicament-médicament

Des études spécifiques montrent 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 : CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. Malgré la multiplicité des enzymes concourant au métabolisme de l'ondansétron qui peuvent pallier une hausse ou une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations plasmatiques de ce médicament chez les patients traités par des inducteurs de CYP3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine). 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 (p. ex. dans le cas de déficit génétique en CYP2D6).

Médicaments qui prolongent l'intervalle QTc : L'emploi concomitant du chlorhydrate d'ondansétron et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QTc doit être considéré avec soin, car il importe que les bienfaits thérapeutiques surpassent les risques potentiels. La liste ci-dessous, qui n'est pas exhaustive, présente certains des médicaments ayant été associés à une prolongation de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes. Elle comprend également des classes chimiques/pharmacologiques si certains des agents qui en font partie, et non pas nécessairement tous, ont été associés à une prolongation de l'intervalle QTc et/ou à des torsades de pointes.

- Antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide)
- Antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone)
- Antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone)
- Antiémétiques (p. ex. dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine)
- Inhibiteurs des tyrosine-kinases (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 antibiotiques analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus)
- Quinolones antibiotiques (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- Antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine)
- Antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- Inhibiteurs d'histone désacétylases (p. ex. vorinostat)
- Agonistes β_2 -adrénergiques (p. ex. salmétérol, formotérol)

Médicaments qui entraînent des anomalies électrolytiques :

L'emploi du chlorhydrate d'ondansétron avec des médicaments qui peuvent perturber l'équilibre électrolytique doit être évité. Ces médicaments sont présentés dans la liste ci-dessous, qui n'est pas exhaustive.

- Diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques et diurétiques apparentés
- Laxatifs et lavements
- Amphotéricine B
- Corticostéroïdes, à fortes doses

Les listes ci-dessus n'étant pas exhaustives, on recommande de consulter des sources à jour pour connaître les médicaments récemment approuvés qui prolongent l'intervalle QTc ou qui causent des perturbations électrolytiques, ainsi que les médicaments utilisés de longue date, mais pour lesquels de tels effets ont récemment été établis.

Tramadol

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

Apomorphine

Des comptes rendus faisant état de cas de profonde hypotension et de perte de conscience par suite de l'administration d'ondansétron et de chlorhydrate d'apomorphine, l'utilisation concomitante de ces deux agents est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments sérotoninergiques

Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, l'administration d'antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ peut entraîner un syndrome sérotoninergique — affection susceptible de menacer le pronostic vital — si elle a lieu en concomitance avec l'administration d'autres médicaments pouvant exercer une action sur le système des neurotransmission sérotoninergique (comme 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 pentazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) ou altérant le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézolide [un antibiotique qui est un inhibiteur non sélectif réversible de la MAO] et le bleu de méthylène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Neurologie).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le chlorhydrate d'ondansétron produit une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QTc. Dans le cas de l'administration intraveineuse, cet effet risque d'être plus marqué si le médicament est administré en perfusion rapide, aussi devait-on toujours privilégier l'administration d'une perfusion lente de la plus petite dose faisant preuve d'efficacité.

Dose recommandée et ajustement posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

Emploi chez les adultes :

Chimiothérapie fortement émétique (p. ex. protocoles contenant du cisplatine)

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

La dose initiale d'ONDANSÉTRON INJECTABLE (chlorhydrate d'ondansétron) devrait être administrée avant la chimiothérapie, puis être suivie de doses d'entretien adaptées selon la gravité anticipée des vomissements causés par les différents traitements anticancéreux. La dose habituelle d'ONDANSÉTRON INJECTABLE est de 8 mg, administrés en perfusion intraveineuse de 15 minutes au moins une demi-heure avant la chimiothérapie. On peut aussi utiliser une dose initiale maximale d'ONDANSÉTRON INJECTABLE de 16 mg, perfusés par voie IV sur une période de 15 minutes. En raison du risque dose-dépendant de prolongation de l'intervalle QTc, on doit éviter l'administration d'une dose IV unique supérieure à 16 mg. La prolongation de l'intervalle QTc causée par l'ONDANSÉTRON INJECTABLE risque en outre d'être plus importante si le médicament est administré rapidement, aussi la durée de la perfusion ne doit pas inférieure aux 15 minutes recommandées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Généralités, Prolongation de l'intervalle QTc; **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interactions médicament-médicament, Médicaments prolongeant l'intervalle QTc; **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Électrocardiogramme).

Les doses IV supérieures à 8 mg ou allant jusqu'à un maximum de 16 mg doivent être administrées par perfusion IV sur une période d'au moins 15 minutes, après dilution dans 50 mL à 100 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose injectable à 5 %. Les doses IV de moins de 8 mg n'ont pas besoin d'être diluées et peuvent être administrées telles quelles, sous forme de perfusion IV de 15 minutes.

Postchimiothérapie :

Deux doses IV additionnelles d'ONDANSÉTRON INJECTABLE de 8 mg peuvent être administrées par perfusion de 15 minutes quatre à huit heures après la dose initiale

d'ONDANSÉTRON INJECTABLE.

Après les 24 premières heures, le patient peut prendre TEVA-ONDANSETRON par voie orale à raison de 8 mg toutes les 8 heures¹ pendant une période de 5 jours ou moins.

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

Dose initiale :

8 mg d'ONDANSÉTRON INJECTABLE administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie; ou 8 mg de TEVA-ONDANSETRON par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie.

Postchimiothérapie :

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

Emploi chez les enfants :

L'utilisation clinique du chlorhydrate d'ondansétron pour le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie chez les enfants est limitée à l'heure actuelle, mais ce produit s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. L'ONDANSÉTRON INJECTABLE devrait être administré par voie intraveineuse à raison de 3 à 5 mg/m² sur une période de 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Après le traitement, administrer 4 mg de TEVA-ONDANSETRON par voie orale, toutes les 8 heures¹, pendant une période allant jusqu'à 5 jours. Comme on ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez les enfants de 3 ans ou moins, TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne sont pas indiqués chez les enfants de 3 ans ou moins (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Emploi chez les personnes âgées :

Préparation orale :

L'efficacité et la tolérabilité du produit chez les personnes 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 orale chez ces patients.

Préparation IV :

Chez les patients de 65 ans ou plus, toutes les doses IV doivent être diluées dans 50 mL à 100 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ou de dextrose injectable à 5 %.

Chez les patients de 65 à 74 ans, la dose IV initiale d'ONDANSÉTRON INJECTABLE de 8 mg ou de 16 mg administrée par perfusion de 15 minutes peut être suivie de 2 doses de 8 mg

¹ 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.

administrées selon les mêmes modalités à au moins 4 heures d'intervalle. L'administration d'une dose initiale de 16 mg risque davantage, prévoit-on, d'entraîner une légère prolongation — supérieure à 10 ms par rapport à la valeur initiale — de l'intervalle QTcF pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ÉCG peut donc être envisagée.

Chez les patients de 75 ans ou plus, la dose IV initiale d'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne doit pas dépasser 8 mg, administrés par perfusion de 15 minutes. Cette dose initiale peut être suivie de 2 doses de 8 mg administrées selon les mêmes modalités à au moins 4 heures d'intervalle. L'administration de la troisième dose risque davantage, prévoit-on, d'entraîner une légère prolongation — supérieure à 10 ms par rapport à la valeur initiale — de l'intervalle QTcF pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ÉCG peut donc être envisagée.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie

Emploi chez les adultes :

Dose initiale :

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

Postradiothérapie :

Après le traitement, 8 mg de TEVA-ONDANSETRON par voie orale, toutes les 8 heuresⁱ pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Emploi chez les enfants :

L'expérience clinique dans cette population de patients est inexistante. TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne sont pas indiqués pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements causés par la radiothérapie chez les enfants (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Emploi chez les personnes âgées :

L'efficacité et la tolérabilité du produit chez les personnes 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 postopératoires

Emploi chez les adultes :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, TEVA-ONDANSÉTRON peut être administré à raison d'une dose unique de 16 mg par voie orale 1 heure avant l'anesthésie.

Une autre option thérapeutique consiste à administrer, au moment de l'induction de l'anesthésie, une dose unique de 4 mg non diluée, par injection intraveineuse sur une période d'au moins 30 secondes mais allant de préférence à 2 à 5 minutes.

Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires, on recommande d'administrer une dose unique de 4 mg non diluée, par injection intraveineuse sur une période d'au moins 30 secondes mais allant de préférence à 2 à 5 minutes.

Emploi chez les enfants :

Le chlorhydrate d'ondansétron n'a pas été employé pour prévenir ou traiter les nausées et vomissements postopératoires chez les enfants. TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne sont pas indiqués chez les enfants (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

Emploi chez les personnes âgées :

L'expérience clinique sur l'emploi du chlorhydrate d'ondansétron pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. TEVA-ONDANSETRON et l'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne sont donc pas indiqués chez les personnes âgées (voir **INDICATIONS ET USAGE 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'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 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 intraveineuse

Compatibilité avec les solutions intraveineuses :

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE est compatible avec les solutions suivantes :

ONDANSÉTRON INJECTABLE en fioles de 2 mL et de 4 mL (sans agent de conservation):

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

ONDANSÉTRON INJECTABLE en fioles de 20 mL (avec agent de conservation) :

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

Compatibilité avec d'autres médicaments

Il ne faut pas administrer l'ONDANSÉTRON INJECTABLE avec d'autres médicaments dans la même seringue ou le même nécessaire à perfusion. L'ONDANSÉTRON INJECTABLE peut être administré par perfusion intraveineuse à raison de 1 mg/h (à partir d'un sac à perfusion ou à l'aide d'un pousse-seringue).

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 à 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 intraveineuse séparée.

ONDANSÉTRON INJECTABLE (avec ou sans agent de conservation) :

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

ONDANSÉTRON INJECTABLE (sans agent de conservation) :

5-Fluorouracile – en concentration maximale de 0,8 mg/mL, administré à raison d'au moins 20 mL/h. 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 – en concentration de 0,18 à 9,9 mg/mL, administré sur une période de 10 à 60 minutes.

Ceftazidime – injection intraveineuse en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 250 à 2000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP.

Cyclophosphamide – injection intraveineuse en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 100 à 1000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP, à raison de 5 mL/100 mg de cyclophosphamide.

Doxorubicine et épirubicine – injection intraveineuse 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 injectable à 0,9 %, USP.

Étoposide – en concentration de 0,144 à 0,25 mg/mL, administré sur une période de 30 à 60 minutes.

SURDOSAGE

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

Il existe peu de données à l'heure actuelle sur le surdosage d'ondansétron. L'administration de doses uniques de 84 mg et de 145 mg, et même de doses quotidiennes allant jusqu'à 252 mg, n'a 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.

La prise en charge doit être indiquée d'un point de vue clinique ou recommandée par le centre antipoison régional, lorsqu'accessible.

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 l'action antiémétique de l'ondansétron.

Une « cécité soudaine » (amaurose) pendant 2 ou 3 minutes, accompagnée de constipation grave, s'est produite chez un patient ayant reçu 72 mg d'ondansétron par voie intraveineuse en une seule dose. Un autre patient, qui avait pris 48 mg d'ondansétron par voie orale, a connu une hypotension (avec évanouissement). Après la perfusion de 32 mg du médicament en 4 minutes seulement, un épisode vasovagal 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 avait 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 les enfants). Dans tous les cas, la résolution a été totale.

L'ondansétron produit une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QT (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacodynamie). La surveillance électrocardiographique est recommandée en cas de surdosage.

Suite à un surdosage par voie orale, on a signalé des cas de jeunes enfants qui présentaient des symptômes évoquant le syndrome sérotoninergique.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) à partir des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, ce qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. Il se peut que l'ondansétron bloque 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 serait dû à l'antagonisme sélectif des récepteurs 5-HT₃ des neurones situés dans le système nerveux périphérique ou dans le système nerveux central, ou dans 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 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.

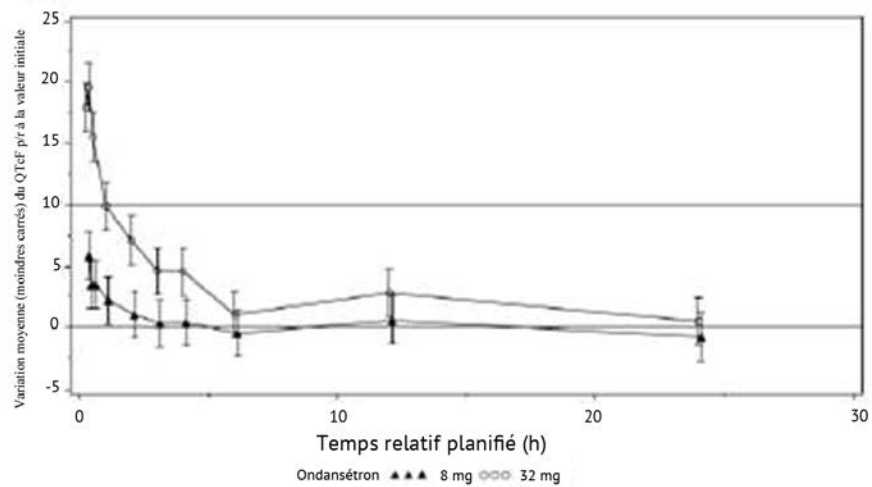
Électrocardiogramme

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée à répartition aléatoire contrôlée, menée en double insu avec témoins placebo et positif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en bonne santé. L'ondansétron a été administré en doses uniques de 8 mg et de 32 mg par perfusion intraveineuse d'une durée de 15 minutes. À la dose la plus élevée, soit 32 mg, une prolongation de l'intervalle QTcF (intervalle QTc corrigé selon la formule de Fridericia, soit $QTcF = QT/RR^{0,33}$) a été observée jusqu'à 4 heures durant dès la 15^e minute suivant le début de la perfusion de 15 minutes. Après correction en fonction de la valeur initiale, la différence maximale moyenne entre le QTcF observé avec l'ondansétron et

celui observé avec le placebo s'établissait, au bout de 20 minutes, à 19,6 ms (limite supérieure de l'IC_{90 %} de 21,5 ms). À la dose la plus faible, soit 8 mg, une prolongation de l'intervalle QTcF a été observée jusqu'à 1 heure durant dès la 15^e minute suivant le début de la perfusion de 15 minutes. Après correction en fonction de la valeur initiale, la différence maximale moyenne entre le QTcF observé avec l'ondansétron et celui observé avec le placebo s'établissait, au bout de 15 minutes, à 5,8 ms (limite supérieure de l'IC_{90 %} de 7,8 ms). L'ampleur de la prolongation de l'intervalle QTc causée par l'ondansétron risque d'être plus importante si la durée de la perfusion est inférieure à 15 minutes. La dose intraveineuse d'ondansétron de 32 mg ne doit pas être administrée.

Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur la durée du complexe QRS ou de l'intervalle PR, qu'il s'agisse de la dose de 8 mg ou de celle de 32 mg.

Différence moyenne (moindres carrés) (IC_{90%}) entre l'intervalle QTcF observé avec le traitement et celui observé avec le placebo, en fonction du temps



Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet du chlorhydrate d'ondansétron sur l'ÉCG dans le cas où le médicament est administré par voie orale. Toutefois, par modélisation pharmacocinétique – pharmacodynamique, on peut prévoir que l'administration orale d'une dose de 8 mg devrait entraîner une augmentation moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC_{90 %} : -2,1 – 3,3) à l'état d'équilibre, en supposant que la concentration plasmatique maximale atteinte soit de 24,7 ng/mL (IC_{90 %} : 21,1 – 29,0).

L'ampleur de la prolongation de l'intervalle QTc à la dose recommandée de 5 mg/m² chez l'enfant n'a pas été étudiée, mais d'après une modélisation pharmacocinétique / pharmacodynamique, on peut prévoir que l'administration d'une telle dose devrait entraîner une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC_{90 %} : 2,8 – 10,7) aux concentrations plasmatiques maximales.

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques menées chez des volontaires ont révélé qu'une l'administration orale d'une de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration plasmatique de pointe de 20 à 30 ng/mL au bout d'environ 1½ heure. La perfusion de 8 mg d'ondansétron a donné lieu à une concentration plasmatique 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. Une perfusion intraveineuse continue de 1 mg/h après une dose d'attaque de 8 mg a permis de maintenir la concentration plasmatique à plus de 30 ng/mL durant 24 heures.

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

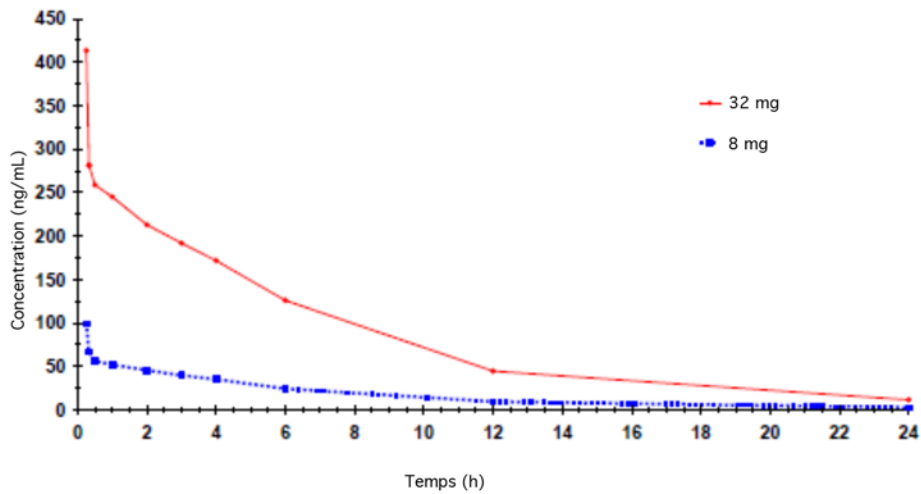
Administré par voie orale ou intraveineuse, l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les fèces. Chez l'homme, moins de 10 % de la dose est excrétée telle quelle dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont des glucuronoconjugués (45 %) et des sulfoconjugués (20 %), ainsi que des produits d'hydroxylation (10 %).

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

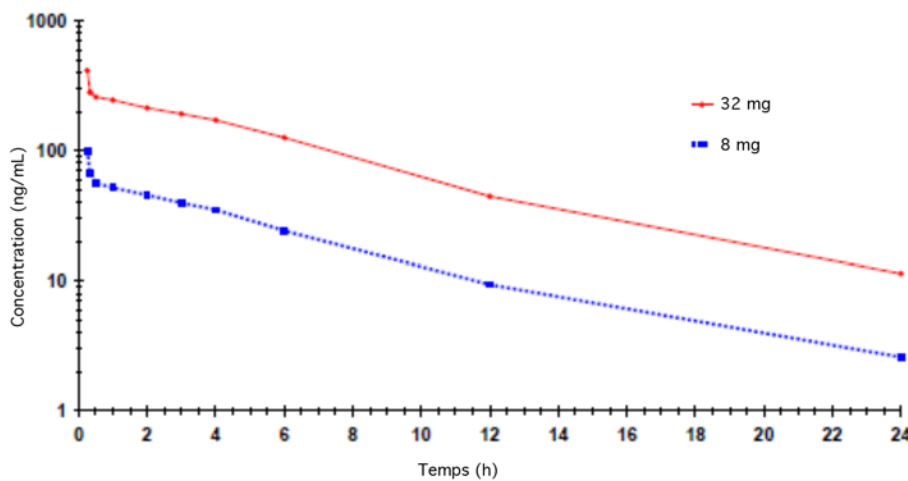
Les graphiques ci-dessous présentent la courbe de la concentration plasmatique moyenne en fonction du temps, observée avec l'administration d'une dose d'ondansétron de 8 mg et de 32 mg.

Concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après administration intraveineuse d'une dose de 8 mg et d'une dose de 32 mg

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée chez 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. Compte tenu toutefois de la variabilité interindividuelle dans les données recueillies jusqu'à maintenant, aucun ajustement posologique ne peut être recommandé (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interactions médicament-médicament).

La pharmacocinétique de l'ondansétron a accusé une légère variation liée à l'âge chez les sujets des premières études de phase I menées chez des volontaires âgés en bonne santé, à savoir une diminution de la clairance, et donc une augmentation de la demi-vie. Toutefois, en raison de

l'importante variation entre les sujets, un chevauchement considérable a été observé entre les paramètres pharmacocinétiques mesurés chez les sujets jeunes (< 65 ans) et ceux mesurés chez leurs aînés (≥ 65 ans), si bien qu'en ce qui a trait à l'innocuité et l'efficacité de l'ondansétron, aucune différence globale n'a été relevée entre les cancéreux jeunes et les cancéreux âgés qui ont participé aux études cliniques sur le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie.

D'après des modèles plus récents de la relation entre les concentrations plasmatiques et la réponse à l'exposition au médicament, l'effet de ce dernier sur l'intervalle QTcF devrait être plus important chez les patients de 75 ans ou plus que chez les sujets plus jeunes. Il existe, pour les patients de plus de 65 ans ou de plus de 75 ans, des recommandations posologiques particulières pour l'administration du produit par voie intraveineuse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Emploi chez les personnes âgées).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés TEVA-ONDANSETRON entre 15 °C et 30 °C.

Conserver l'ONDANSÉTRON INJECTABLE entre 15 °C et 30 °C, à l'abri du gel et de la lumière. L'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne doit pas être mis dans l'autoclave.

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE sans agent de conservation (en fioles de 2 mL et 4 mL) est destiné à l'emploi unique. Jeter toute portion inutilisée.

Les fioles de 20 mL sont destinées à la préparation de doses multiples. Jeter le contenu de la fiole 28 jours après sa ponction initiale.

Stabilité et conservation des solutions diluées

On a effectué des études de compatibilité dans des sacs pour perfusion en chlorure de polyvinyle. Les solutions injectables devraient être préparées au moment de la perfusion. En raison du risque de contamination microbienne au moment de la préparation, les solutions d'ONDANSÉTRON INJECTABLE, une fois diluées avec une solution pour injection recommandée, doivent être utilisées dans les 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante, ou dans les 72 heures si elles sont gardées au réfrigérateur. Ces délais sont applicables indépendamment de la présence ou de l'absence d'agent de conservation dans la solution.

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 à l'œil nu 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 doivent être jetées. Jeter toute solution inutilisée.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement

Comprimés TEVA-ONDANSETRON

Les comprimés TEVA-ONDANSETRON renferment l'équivalent de 4 mg ou 8 mg d'ondansétron libre, sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté. Les comprimés TEVA-ONDANSETRON renferment aussi les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage renferme : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, macrogol, polyéthylèneglycol et polysorbate.

Comprimés TEVA-ONDANSETRON à 4 mg :

Comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, portant l'inscription gravée « N » sur un côté et « 4 » sur l'autre côté. Un comprimé renferme 4 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté). Offerts en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

Comprimés TEVA-ONDANSETRON à 8 mg :

Comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, portant l'inscription gravée « N » sur un côté et « 8 » sur l'autre côté. Un comprimé renferme 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté). Offerts en flacons en polyéthylène de haute densité munis d'un bouchon à l'épreuve des enfants contenant 100 comprimés, ou en plaquettes alvéolées de 10 comprimés.

ONDANSÉTRON INJECTABLE

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE contient 2 mg/mL d'ondansétron libre sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

Un millilitre d'ONDANSÉTRON INJECTABLE (fioles de 2 mL et de 4 mL sans agent de conservation) renferme 0,50 mg d'acide citrique monohydraté, 0,25 mg de citrate de sodium dihydraté et 9,00 mg de chlorure de sodium ainsi que de l'eau pour injection.

Un millilitre d'ONDANSÉTRON INJECTABLE (fiole de 20 mL avec agent de conservation) renferme 0,50 mg d'acide citrique monohydraté, 0,25 mg de citrate de sodium dihydraté, 8,3 mg de chlorure de sodium, 1,2 mg de méthylparabène, 0,15 mg de propylparabène ainsi que de l'eau pour injection.

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE à 2 mg/mL (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) pour l'injection intraveineuse est offert dans les présentations suivantes :

- Fioles de 2 mL (4 mg) sans agent de conservation, en boîtes de 10 fioles;
- Fioles de 4 mL (8 mg) sans agent de conservation, en boîtes de 5 fioles; et
- Fioles de 20 mL (40 mg) avec agent de conservation en boîtes individuelles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

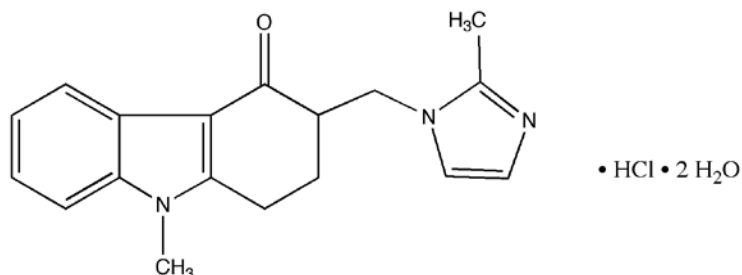
Dénomination commune : Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (±)-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-4*H*-carbazol-4-one dihydraté

Formule moléculaire : $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ (chlorhydrate dihydraté)

Masse moléculaire : 365,87

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité : Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est une poudre blanche à blanc cassé. Il est pratiquement insoluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans le méthanol, et légèrement soluble dans le chlorure de méthylène. Son point de fusion se situe entre 178,5 °C et 179,5 °C. Son pKa est de 7,4. Le pH habituel d'une solution de chlorhydrate d'ondansétron varie entre 4,1 et 4,5.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques mesurés au cours d'une étude de biodisponibilité comparative à deux variables indépendantes sur l'administration d'une dose unique de deux types de comprimés de 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron — TEVA-ONDANSETRON et ZOFRAN[®] de GlaxoSmithKline, R.-U. — à 26 adultes à jeun et en bonne santé.

TABLEAU DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ondansétron (1 × 8 mg) D'après la mesure des données				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	Comprimés Teva-Ondansetron*	Comprimés Zofran [®] †	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _{0-t} (ng•h/mL)	235,09 247,74 (31,49)	233,44 247,63 (33,00)	100,71	96,53 % à 105,7 %
ASC _{0-inf} (ng•h/mL)	247,07 261,57 (33,97)	245,18 261,70 (36,15)	100,77	96,45 % à 105,28 %
C _{max} (ng/mL)	35,84 37,34 (28,52)	35,29 37,11 (31,52)	101,56	94,73 % à 108,88 %
t _{max} [§] (h)	1,64 (37,29)	1,73 (35,13)	-	-
t _{1/2 el} [§] (h)	5,36 (18,04)	5,36 (19,19)	-	-

* Les comprimés TEVA-ONDANSETRON à 8 mg sont fabriqués par Teva Canada Limitée, Canada.

† Les comprimés Zofran[®] à 8 mg, fabriqués par GlaxoSmithKline, Middlesex, R.-U., ont été achetés au R.-U.

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

Résultats d'études cliniques

Les résultats d'essais cliniques indiquant le nombre et le pourcentage de patients qui ont obtenu une réponse complète à l'ondansétron (aucun épisode de vomissements) pour les nausées et 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	Chlorhydrate d'ondansétron * 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo* 3 doses de placebo	Chlorhydrate d'ondansétron 8 mg IV + 1 mg/h, 24 heures	Chlorhydrate d'ondansétron 8 mg IV	Chlorhydrate d'ondansétron 32 mg IV
N ^{bre} 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 provenant de l'étude initiale, dans laquelle le schéma posologique était différent.

Prévention des vomissements causés par la chimiothérapie – Réponse sur une période de 24 heures*

Dose	Prévention orale			Prévention intraveineuse		
	Chlorhydrate d'ondansétron 16 mg OD	Placebo	Valeur de p	Chlorhydrate d'ondansétron 4 mg IV	Placebo	Valeur de p
N ^{bre} de patients	253	250		136	139	
Réponse au traitement						
0 épisode de vomissements	126 (50 %)	79 (32 %)	< 0,001	103 (76 %)	62 (46 %)	< 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 le chlorhydrate d'ondansétron étaient des femmes adultes ayant reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Traitement des vomissements postopératoires – Réponse sur une période de 24 heures*

Dose	Traitement intraveineux		
	Chlorhydrate d'ondansétron 4 mg IV	Placebo	Valeur de p
N ^{bre} de patients	104	117	
Réponse au traitement			
0 épisode de vomissements	49 (47 %)	19 (16 %)	< 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 le chlorhydrate d'ondansétron étaient des femmes adultes ayant reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – Réponse sur une période de 24 heures*

Dose	Traitement oral		
	Chlorhydrate d'ondansétron 8 mg PO tid**	Métoclopramide 10 mg PO tid**	Valeur de p
N ^{bre} de patients	38	44	
Réponse au traitement 0 épisode de vomissements	37 (97 %)	20 (45 %)	< 0,001

* Résultats d'une étude réalisée chez des hommes et des femmes adultes recevant une seule dose élevée de radiothérapie (de 800 à 1000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur ≥ 80 cm².

* Les patients ont reçu la première dose de chlorhydrate 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. Chez cet animal, ces traitements s'accompagnent de changements comportementaux qui pourraient s'apparenter à ceux d'une personne nauséuse.

L'action 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.

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 situés dans d'autres régions du SNC. Les systèmes nerveux périphérique ou central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une micro-injection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les

antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₁ (maléate de méthiothépine) et 5-HT₂ (kétansérine) n'ont aucun effet.

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

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

Chez le cobaye, parmi les effets secondaires de l'ondansétron se trouve l'augmentation dose-dépendante de la vitesse de vidange gastrique, 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, en concentrations cliniquement pertinentes, pouvait modifier la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques hERG. Une prolongation dose-dépendante de l'intervalle QT a été observée dans une étude approfondie des effets de l'ondansétron sur ce paramètre chez des volontaires en bonne santé (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** – Pharmacodynamie – Électrocardiogramme).

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 glucuroconjugaison et d'une sulfoconjugaison. 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 observées dans le 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'être 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, *tid*) 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

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.

Espèce	DL ₅₀ (mg/kg)	
	Voie orale	Voie intraveineuse
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 reliée 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 cancérogène 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'organogénèse, 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 dose-dépendante 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 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. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S. Control of radiation-induced emesis with ZOFRAN[®]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:1089.

13. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. Eur J Cancer Oncol 1989; 25 (Suppl): S29-S33.
14. 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.
15. 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.
16. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25(Suppl. 1): S15-S19.
17. 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.
18. Monographie de ZOFTRAN[®], Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision : 14 janvier 2016, numéro de contrôle 188278.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-ONDANSETRON

Comprimés d'ondansétron, USP

4 mg ou 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

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 TEVA-ONDANSETRON (chlorhydrate dihydraté 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 TEVA-ONDANSETRON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

TEVA-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 TEVA-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) et fait partie d'un groupe d'agents appelés *antiémétiques*.

TEVA-ONDANSETRON est utilisé pour :

- la prévention des nausées (sensation d'être malade) et des vomissements pendant le traitement du cancer (chimiothérapie et radiothérapie);
- la prévention et le traitement des nausées et des vomissements après la chirurgie.

Les effets de ce médicament :

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

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

Ne prenez pas TEVA-ONDANSETRON si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux (voir Les ingrédients non médicinaux sont :) de TEVA-ONDANSETRON;
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté, que renferment les comprimés TEVA-ONDANSETRON.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés TEVA-ONDANSETRON renferment les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. La pellicule d'enrobage renferme : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, hypromellose, macrogol, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol et polysorbate.

Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés TEVA-ONDANSETRON sont offerts en deux teneurs, l'une contenant 4 milligrammes d'ondansétron et l'autre contenant 8 milligrammes d'ondansétron. Le médecin déterminera la teneur qui vous convient le mieux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de TEVA-ONDANSETRON;
- vous avez déjà fait une réaction allergique à des médicaments semblables à TEVA-ONDANSETRON, p. ex. des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*;
- vous êtes enceinte ou vous pourriez le devenir;
- vous allaitez;
- vous souffrez de troubles du foie;
- vous présentez des signes d'occlusion 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.**

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut se produire si TEVA-ONDANSETRON est pris avec certains médicaments. Ce syndrome peut modifier sérieusement le fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Prenez soin de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme dans le cas de la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Afin d'éviter la survenue de réactions qui pourraient 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. Pour que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible, il est important que le médecin sache quels sont tous les médicaments

que vous prenez. Si vous prenez de la carbamazépine, de la phénytoïne ou de la rifampicine, faites-le-lui savoir. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol, TEVA-ONDANSETRON pourrait réduire leur efficacité.

Prenez soin également de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un ou l'autre des agents suivants :

- Médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- Autres médicaments pouvant affecter le rythme cardiaque;
- Antipsychotiques;
- Antidépresseurs;
- Antibiotiques ou antifongiques;
- Analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- Autres médicaments pour traiter les nausées et les vomissements;
- Antiasthmatiques;
- Anticancéreux;
- Diurétiques;
- Autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS*, les IRSN**, les triptans, les IMAO*** [y compris le linézolide, un antibiotique] et le bleu de méthylène), médicaments qui renferment du tryptophane ou millepertuis.

* ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) – médicaments utilisés 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) – médicaments employés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex. duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine

***IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) – médicaments employés pour traiter la dépression, la maladie de Parkinson, p. ex. phénelzine, rasagiline, sélégiline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'étiquette apposée sur le contenant devrait mentionner la dose de médicament et le moment auquel vous devez la prendre. Dans le 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

Le médecin déterminera la dose de médicament en fonction du risque de nausées et de vomissements que votre chimiothérapie pourrait causer, et il vous indiquera la fréquence à laquelle vous devez le prendre.

Adultes : TEVA-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, selon le 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 1 heure avant l'anesthésie.

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

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

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 TEVA-ONDANSETRON peut causer des maux de tête, des bouffées vasomotrices, de la constipation ainsi qu'une sensation de chaleur. Bien que peu fréquents, une tension artérielle basse et la survenue d'un hoquet ont été signalés.

Ces symptômes ne nécessitent pas l'interruption du traitement, mais on conseille de les signaler au médecin au cours de la prochaine visite.

Si la prise de TEVA-ONDANSETRON n'améliore pas vos symptômes de nausées (sensation d'être malade) et n'arrête pas vos 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

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		√
	Convulsion		√
	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'enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, urticaire, augmentation de la fréquence cardiaque		√
	Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissement)		√

	<p>Syndrome sérotoninergique : des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de l'administration concomitante de chlorhydrate d'ondansétron et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les manifestations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, secousses, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, transpiration, frissons 		√
Très rares	Troubles de la vue tels qu'une cécité temporaire		√
	Signes de réactions cutanées graves (éruption cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche et desquamation)		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet

inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-ONDANSETRON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

TEVA-ONDANSETRON en comprimés doit être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne 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

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : Le 25 janvier 2016

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrONDANSÉTRON INJECTABLE

Ondansétron injectable, USP
Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté
(équivalent à 2 mg/mL d'ondansétron)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ONDANSÉTRON INJECTABLE (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) 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 d'ONDANSÉTRON INJECTABLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Ce médicament porte le nom d'ONDANSÉTRON INJECTABLE (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) et fait partie d'un groupe d'agents appelés *antiémétiques*.

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE est utilisé pour :

- la prévention des nausées (sensation d'être malade) et des vomissements pendant le traitement du cancer (chimiothérapie et radiothérapie);
- la prévention et le traitement des nausées et des vomissements après la chirurgie.

Les effets de ce médicament :

Certains traitements, comme l'anesthésie générale et la chimiothérapie anticancéreuse, libéreraient dans l'organisme une substance naturelle (la sérotonine) susceptible de provoquer des nausées et des vomissements. L'ONDANSÉTRON INJECTABLE aide à prévenir ce phénomène, empêchant ainsi que vous ayez des nausées et des vomissements.

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

Ne prenez pas TEVA-ONDANSETRON si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux d'ONDANSÉTRON INJECTABLE (voir Les ingrédients non médicinaux sont :);
- si vous prenez de l'apomorphine (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicinal est :

L'ondansétron, présent sous forme de chlorhydrate dihydraté dans l'ONDANSÉTRON INJECTABLE.

Les ingrédients non médicinaux sont :

ONDANSÉTRON INJECTABLE (fioles de 2 mL et 4 mL sans agent de conservation) : acide citrique monohydraté, chlorure de

sodium, citrate de sodium dihydraté et eau pour injection.

ONDANSÉTRON INJECTABLE (fiole de 20 mL avec agent de conservation) : acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau pour injection, méthylparabène et propylparabène.

La forme pharmaceutique est :

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE est offert sous forme de solution pour injection intraveineuse contenant l'équivalent de 2 mg/mL d'ondansétron sous forme de chlorhydrate dihydraté.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser l'ONDANSÉTRON INJECTABLE si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients d'ONDANSÉTRON INJECTABLE;
- vous avez déjà fait une réaction allergique à des médicaments semblables à l'ONDANSÉTRON INJECTABLE, p. ex. des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*;
- vous êtes enceinte ou vous pourriez le devenir;
- vous allaitez;
- vous souffrez de troubles du foie;
- vous présentez des signes d'occlusion intestinale;
- vous avez des antécédents de troubles cardiaques;
- vous souffrez de prolongation de l'intervalle QT/QTc ou avez des antécédents familiaux de prolongation de l'intervalle QT/QTc;
- vos taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium sont bas.

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, **contactez votre médecin immédiatement pour l'en informer.**

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, le chlorhydrate d'ondansétron exerce un effet appelé « prolongation de l'intervalle QT/QTc » sur l'activité électrique du cœur. Cet effet entraîne des modifications que l'on peut mesurer sur l'électrocardiogramme (ÉCG). Dans de très rares cas, les médicaments qui ont un tel effet sur l'ÉCG peuvent entraîner des perturbations du rythme cardiaque (arythmies/dysrythmies), perturbations qui pourraient produire des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement ou le décès. La survenue de telles perturbations est plus probable chez les patients qui ont des facteurs de risque, comme une maladie du cœur, ou encore chez ceux qui prennent certains médicaments pouvant interagir avec l'ondansétron. En général, les femmes et les personnes de plus de 65 ans sont plus exposées à cet effet. Il est important que vous suiviez les instructions de votre médecin concernant la posologie et certains tests particuliers. Si vous ressentez des symptômes évocateurs de troubles du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations (sensation de battements

cardiaques rapides, forts ou irréguliers), ou si vous vous évanouissez, faites en sorte d'obtenir des soins médicaux immédiatement.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut se produire si l'ONDANSÉTRON INJECTABLE est pris avec certains médicaments. Ce syndrome peut modifier sérieusement le fonctionnement du cerveau, des muscles et de l'appareil digestif. Prenez soin de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme dans le cas de la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Afin d'éviter la survenue de réactions qui pourraient 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. Pour que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible, il est important que le médecin sache quels sont tous les médicaments que vous prenez. Si vous prenez de la carbamazépine, de la phénytoïne ou de la rifampicine, faites-le-lui savoir. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol, l'ONDANSÉTRON INJECTABLE pourrait réduire leur efficacité.

Prenez soin également de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un ou l'autre des agents suivants :

- Médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- Autres médicaments pouvant affecter le rythme cardiaque;
- Antipsychotiques;
- Antidépresseurs;
- Antibiotiques ou antifongiques;
- Analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- Autres médicaments pour traiter les nausées et les vomissements;
- Antiasthmatiques;
- Anticancéreux;
- Diurétiques;
- Autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS*, les IRSN**, les triptans, les IMAO*** [y compris le linézolide, un antibiotique] et le bleu de méthylène), médicaments qui renferment du tryptophane ou du millepertuis.

* ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) – médicaments utilisés 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) – médicaments employés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex. duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine

***IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) – médicaments employés pour traiter la dépression, la maladie de Parkinson, p. ex. phénelzine, rasagiline, sélégiline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE est un médicament qui doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé et non pas par le patient lui-même.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

Vous recevrez l'ONDANSÉTRON INJECTABLE par perfusion intraveineuse. Le médecin déterminera le schéma posologique qui vous convient le mieux en fonction du risque de nausées et de vomissements que votre chimiothérapie pourrait causer.

Adultes : La dose IV unique d'ONDANSÉTRON INJECTABLE se situe entre 8 et 16 mg, et s'administre avant la chimiothérapie. Il se peut aussi que vous receviez de l'ONDANSÉTRON INJECTABLE à prendre par voie orale après votre traitement chimiothérapeutique.

Enfants (4 à 12 ans) : La dose va de 3 à 5 mg/m² et s'administre juste avant la chimiothérapie.

Nausées et vomissements postopératoires

Adultes : La dose utilisée pour la prévention des nausées et vomissements postopératoires est de 4 mg, administrés au moment de la chirurgie. La dose utilisée pour le traitement des nausées et vomissements postopératoires est de 4 mg, administrés après la chirurgie. La dose peut être modifiée en cas de troubles hépatiques.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

La prise d'ONDANSÉTRON INJECTABLE peut causer des maux de tête, des bouffées vasomotrices, de la constipation ainsi qu'une sensation de chaleur. L'administration peut causer une douleur, une rougeur ou encore une sensation de brûlure au point d'injection.

Bien qu'il s'agisse d'effets peu fréquents, des cas d'hypotension et de hoquet ont aussi été signalés.

Si l'ONDANSÉTRON INJECTABLE n'améliore pas vos symptômes de nausées (sensation d'être malade) et de vomissements, demandez conseil auprès de votre médecin.

Si vous vous sentez mal ou éprouvez des symptômes inconnus, mentionnez-le immédiatement à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effets indésirables / Symptômes	Mentionnez immédiatement au médecin
Peu fréquent	Troubles cardiaques tels que tachycardie / bradycardie, douleur thoracique	√
	Convulsions	√
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire/mouvements corporels/tremblements anormaux	√
Rare	Troubles ophtalmiques tels que vue brouillée	√
	Réaction d'hypersensibilité immédiate et symptômes tels qu'enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, urticaire, augmentation de la fréquence cardiaque	√
	Perturbation du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissement)	√
	Syndrome sérotoninergique : des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de l'administration concomitante d'ondansétron et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les manifestations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, secousses, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, transpiration, frissons 	√
Très rare	Problèmes visuels tels que cécité temporaire	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effets indésirables / Symptômes	Mentionnez immédiatement au médecin
	Signes de réactions cutanées graves (éruption cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche et desquamation)	√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

L'ONDANSÉTRON INJECTABLE doit être conservé entre 15 °C et 30 °C.

Gardez à l'abri du gel et de la lumière. L'ONDANSÉTRON INJECTABLE ne doit pas être mis dans l'autoclave.

Les solutions intraveineuses doivent être préparées tout juste avant la perfusion. En raison du risque de contamination microbienne au moment de la préparation, les solutions d'ONDANSÉTRON INJECTABLE, une fois diluées avec une solution pour injection recommandée, doivent être utilisées dans les 24 heures si elles sont conservées à la température ambiante, ou dans les 72 heures si elles sont gardées au réfrigérateur. Ces délais sont applicables indépendamment de la présence ou de l'absence d'agent de conservation dans la solution.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont

disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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.

On peut trouver ce document et 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

Ce dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : Le 25 janvier 2016