

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CCP - ONDANSETRON

Comprimés d'ondansétron

Norme interne

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

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5- HT3)

CellChem Pharmaceuticals Inc.
30 Concourse Gate, Unit 1
Ottawa, Ontario
K2E 7V7

Controle # 205268

Date de révision :

19 juin 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRINDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUESx	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	23
MICROBIOLOGIE	25
TOXICOLOGIE.....	25
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30

PrCCP - ONDANSETRON

(Chlorhydrate dihydraté d'ondansétron)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés d'Ondansétron 4 mg et 8 mg (sous forme de chlorhydrate dihydraté d'ondansétron)	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, triacétine hypromellose (E5), dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

CCP-ONDANSETRON (chlorhydrate dihydraté d'ondansétron) est indiqué pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie (incluant le cisplatine à fortes doses) et à la radiothérapie émétogènes;

- pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires.

Pédiatrie (4-18 ans)

Postchimiothérapie-induit des nausées et des vomissements

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

Postradiothérapie- induit des nausées et des vomissements

Le CCP-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour une utilisation dans aucun groupe d'âge au sein de cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

Le CCP-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour une utilisation dans aucun groupe d'âge au sein de cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Postchimiothérapie et postradiothérapie induit des nausées et des vomissements

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

Nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'emploi d'ondansétron pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. Il n'est donc pas indiqué dans cette population.

CONTRINDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Immunitaire

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5—HT₃ a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5—HT₃ ont manifesté des réactions encore plus sévères 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 un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

Cardiovasculaire

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

Il faut prendre soin d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients qui ont ou qui pourraient développer un allongement de l'intervalle QTc, incluant ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyrythmie et ceux prenant d'autres produits médicinaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit maîtriser à l'hypokaliémie, à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant de commencer l'administration d'ondansétron.

D'autres facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général incluent généralement, mais pas uniquement :

- Sexe féminin;
- Âge de 65 ans ou plus;
- Allongement de l'intervalle qt/qt_c initial;
- Présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;
- Antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- Cardiopathie (p. Ex., ischémie ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- Antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente);
- Bradycardie (< 50 battements par minute);
- Troubles neurologiques aigus (p. Ex., hémorragie intracrânienne ou sous — arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- Déficits nutritionnels (p. Ex., troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- Diabète sucré;
- Neuropathie autonome.

Le CCP-ONDANSETRON (chlorhydrate dihydraté d'ondansétron) ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

Neurologique

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Des manifestations menaçant la vie des patients et ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5— HT₃, incluant l'ondansétron, lorsque ces agents sont administrés en conjonction avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure les modifications de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p.ex.,

tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles pouvant menacer la vie du patient, on doit cesser le traitement en présence de manifestations semblables et instaurer le traitement symptomatique de soutien. Si le traitement concomitant par le CCP-ONDANSETRON et un médicament influant sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques sont cliniquement nécessaires, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au début du traitement et lors des augmentations des doses (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

Gastrointestinal

Puisqu'il est connu que l'Ondansétron augmente le temps de transit dans le gros intestin, les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'ondansétron chez la femme enceinte n'a pas été établie. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de l'ondansétron. Mais comme les études chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réaction chez les humains, l'utilisation d'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée.

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

Pédiatrie (< 3 ans) : Les données sont insuffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament notés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent

pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent quand même utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

CCP-ONDANSETRON a été administré à plus de 2500 patients dans le monde au cours d'études cliniques contrôlées et il a été bien toléré par ceux-ci.

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

Cardiovasculaire :

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

Système nerveux central :

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

Dermatologie :

Environ 1 % des patients recevant de l'ondansétron ont développé des éruptions cutanées.

Trouble oculaire :

De rares cas de troubles oculaires transitoires (par ex. vision floue) ont été signalés pendant ou peu de temps après l'administration intraveineuse de l'Ondansétron, en particulier à des taux égaux ou supérieurs à 30 mg en 15 minutes.

Hypersensibilité:

De rares cas de réactions d'hypersensibilité immédiate, à certains moments graves, y compris le choc anaphylactique, bronchospasme, urticaire andangioedema ont été signalés.

Réactions locales :

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

Métabolisme :

Chez environ 5 % des patients, on a observé des augmentations transitoires de l'ALT et de l'AST, dépassant de deux fois la limite supérieure de la normale. Ces augmentations ne semblaient pas liées à la dose ni à la durée du traitement. Il y a eu des rapports sur des cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des patients atteints de cancer et recevant des médicaments de façon concomitante, incluant des produits et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas claire. Il ya eu des rares rapports d'hypokaliémie.

Divers :

Il existe des rapports de douleurs abdominales, de faiblesse et de xérostomie.

Effets indésirables après la commercialisation du produit

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

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

Troubles immunitaires:

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité parfois sévères, (p. ex. œdème de la glotte, stridor, laryngospasme et arrêt cardiorespiratoire, ont également été signalés.

Troubles cardiovasculaires :

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

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

Troubles oculaires :

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

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

Troubles hépatobiliaires :

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

Troubles du système nerveux :

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

la perfusion i.v. d'Ondansétron.

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

De très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses, incluant des cas mortels ont été reçus. Ces rapports incluaient des éruptions cutanées toxiques telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique et se sont présentés chez des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à une peau bulleuse et des réactions de la muqueuse.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions Médicamenteuses Graves

- **Apomorphine (voir les CONTRE-INDICATIONS)**

Interactions médicament-médicament

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

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

Médicaments allongeant l'intervalle QTc : L'emploi concomitant d'ondansétron et des médicaments allongeant l'intervalle QTc doit être soigneusement soupesé pour déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque potentiel. Les médicaments qui ont été associés à l'allongement de l'intervalle

QTc et/ou torsades de pointes incluent, sans s'y limiter, les exemples figurant dans la liste suivante. Les classes chimiques et pharmacologiques y figurent même si ce n'est pas nécessairement tous les médicaments de ces classes causent l'allongement de l'intervalle QTc et/ou les torsades de pointes :

- Antiarythmiques de classe 1A (p. Ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- Antiarythmiques de classe III (p. Ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- Antiarythmiques de classe 1C (p. Ex., flécaïnide, propafénone);
- Antiémétiques (p. Ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- Inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. Ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- Antipsychotiques (p. Ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);
- Antidépresseurs (p. Ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. Ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- Opioides (p. Ex., méthadone);
- Dompéridone;
- Macrolides et analogues (p. Ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- Quinolones (p. Ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- Antipaludéens (p. Ex., quinine, chloroquine);
- Antifongiques azolés (p. Ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- Inhibiteurs d'histone désacétylase (p. Ex., vorinostat);
- Agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques (p. Ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques : l'utilisation du CCP-ONDANSETRON en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes doit être évitée. Ces médicaments incluent, sans s'y limiter, les suivants :

- Diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés;
- Laxatifs et lavements;
- Amphotéricine b;
- Corticostéroïdes à forte dose.

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

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

Apomorphine : Compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience

lorsque l'ondansétron a été administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'emploi concomitant de ces médicaments est contraindiqué (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'effet d'allongement de l'intervalle QTc dépend de la dose de l'ondansétron.

Remarque : CCP-ONDANSETRON n'est pas disponible pour administration par voie intraveineuse. Ainsi, en cas de recommandation d'une injection d'ondansétron, il convient de consulter une monographie du produit pour l'injection de chlorhydrate d'ondansétron"

Dose recommandée et ajustement posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte:

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

Après administration de la chimiothérapie :

Après les 24 premières heures, CCP-ONDANSETRON peut être pris par voie orale à raison de 8 mg toutes les 8 heures¹ pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

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

Dose initiale :

CCP-ONDANSETRON 8 mg administré par voie orale, 1 à 2 heures avant la chimiothérapie.

Post-chimiothérapie :

CCP-ONDANSETRON 8 mg administré par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période

pouvant

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

atteindre 5 jours.

Chez l'enfant:

L'utilisation clinique de l'Ondansétron pour le traitement des nausées et vomissements induits par la post-chimiothérapie chez l'enfant est limitée, mais il s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans.

Après le traitement, un comprimé de CCP-ONDANSETRON de 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heures¹, pendant une période pouvant atteindre 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques, par conséquent, le CCP-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans ou moins (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Utilisation chez les personnes âgées:

Formes orales:

L'efficacité et la tolérabilité chez les personnes âgées de plus de 65 ans ont été analogues à celles observées chez les adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie orale pour cette population.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie :

Chez l'adulte:

Dose initiale:

Un comprimé de CCP-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Post-radiothérapie:

Un comprimé de CCP-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures² après une séance de traitement, pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

Chez l'enfant :

Il n'y a pas d'expérience clinique pour cette population. Le CCP-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements induits par la radiothérapie (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée:

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

L'efficacité et la tolérabilité chez les personnes âgées de plus de 65 ans ont été semblables à celles observées chez des adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie pour cette population.

Nausées et vomissements postopératoires :

Chez l'adulte :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, le CCP-ONDANSETRON peut être administré à raison d'une seule dose de 16 mg par voie orale une heure avant l'anesthésie.

Chez l'enfant :

Il n'y a pas d'expérience d'utilisation d'Ondansétron chez les enfants pour la prévention ou le traitement des nausées et des vomissements postopératoires CCP-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

L'expérience d'utilisation d'Ondansétron pour la prévention ou le traitement des nausées et des vomissements postopératoires est limitée chez les personnes âgées. Le CCP-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour l'utilisation chez les personnes âgées (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Patients présentant une dysfonction rénale ou hépatique :

Utilisation chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal:

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

Utilisation chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique :

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg d'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, on recommande donc de diminuer la dose et de ne pas dépasser 8 mg par jour. Cette dose totale peut être administrée par voie orale comme dose unique.

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

Métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine

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

SURDOSAGE

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

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

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

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

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose (voir les **MODES D'ACTION ET LA PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacodynamique). La surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CCP-ONDANSETRON (chlorhydrate dihydraté d'ondansétron) est un antagoniste sélectif des récepteurs 5—HT₃ qui forment un des sous-types de récepteurs de la sérotonine. On ne connaît pas la manière précise dont il supprime les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie.

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

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

Pharmacodynamie

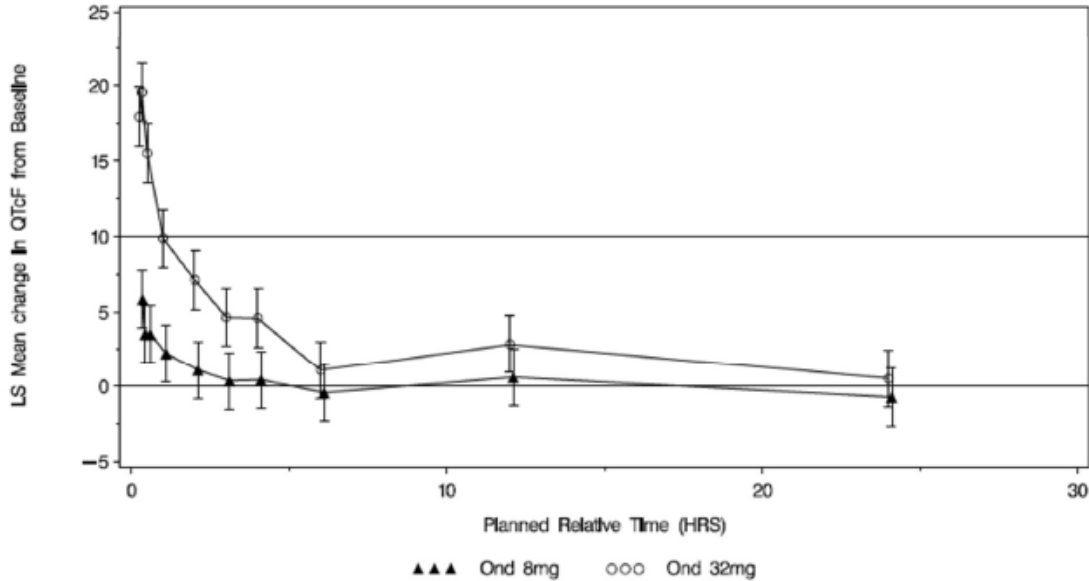
Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme humain ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P450, incluant CYP 1A2, CYP 2D6 et CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 3A4 joue un rôle de premier plan dans le métabolisme global de l'ondansétron. Étant donné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

Électrocardiographie

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

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

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



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

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

Pharmacocinétique

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

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

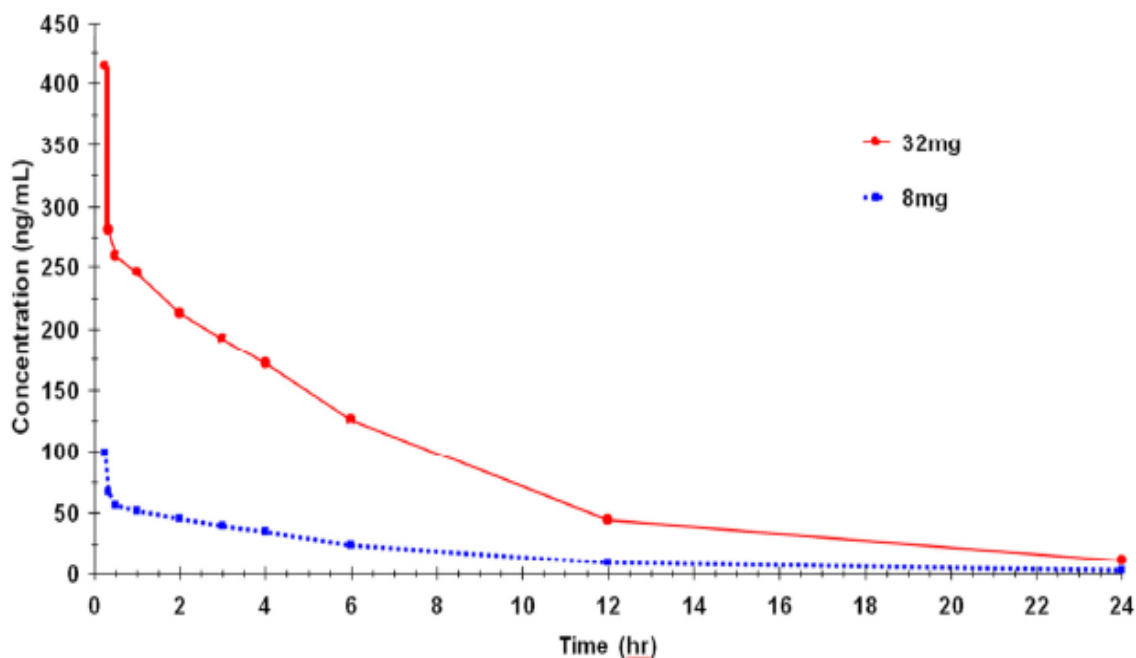
Suite à une administration par voie orale ou i.v., l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono — (45 %) et sulfoconjugués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

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

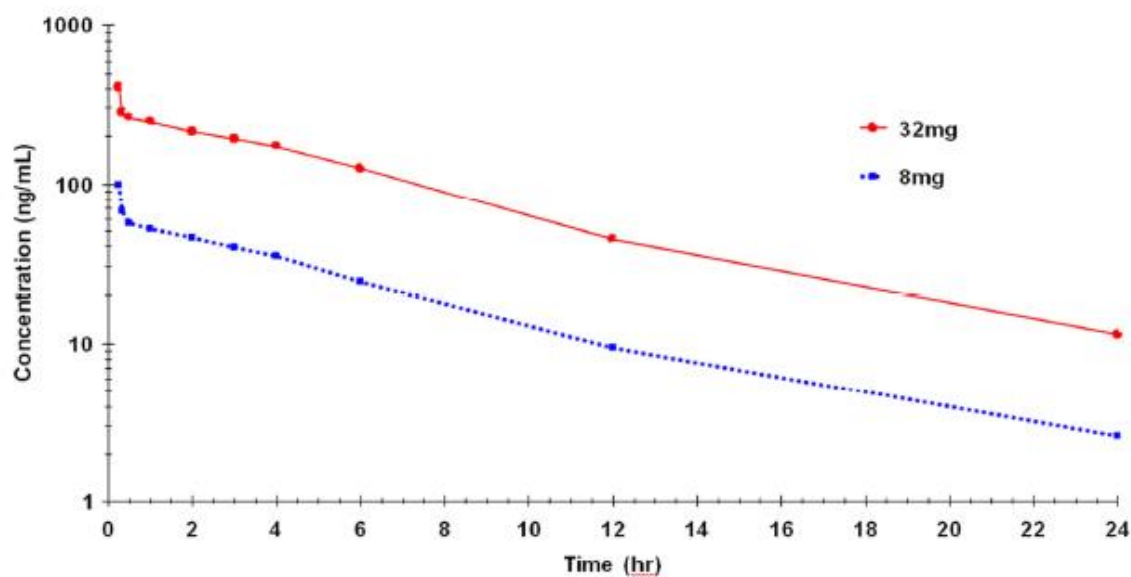
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

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

Linear Scale



Échelle semi-logarithmique



Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 patients épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne, on a observé une réduction de l'aire sous la courbe (ASC), de C_{max} et de la demi-vie de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance. Toutefois, en raison de la variabilité d'un sujet à l'autre dans les données, aucun ajustement de la posologie ne peut être recommandé (voir INDICATIONS MÉDICAMENTEUSES ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des études au début de la phase I chez des volontaires âgés en bonne santé ont montré une légère diminution liée à l'âge de la clairance et une augmentation de la demi-vie de l'Ondansétron. Cependant, la grande variabilité d'un sujet à l'autre a entraîné un chevauchement considérable dans les paramètres pharmacocinétiques entre les sujets jeunes (< 65 ans) et âgés (\geq 65 ans d'âge) et il n'y avait aucune différence en termes de sécurité ou de l'efficacité observée entre les patients cancéreux jeunes et âgés inscrits dans les essais cliniques CINV (voir LA POSOLOGIE ET L'ADMINISTRATION, Utilisation chez les personnes âgées).

Sur la base des concentrations plasmatiques plus récentes de l'Ondansétron et la modélisation exposition-réponse, un grand effet sur QTcF est prédit chez les patients de \geq 75 ans par rapport aux jeunes adultes. Les informations sur la posologie spécifique sont prévues pour les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans pour l'administration intraveineuse (voir LA POSOLOGIE ET L'ADMINISTRATION, Utilisation chez les personnes âgées).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de CCP-ONDANSETRON (chlorhydrate dihydraté d'Ondansétron) doivent être conservés à une température entre 15 et 30° C dans un endroit sec.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CCP-ONDANSETRON à 4 mg:

Comprimés pelliculés, ovales et de couleur jaunes, portant gravé sur un côté le chiffre « 4 » et « NO » sur l'autre côté. Chaque comprimé contient 4 mg d'Ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté d'Ondansétron) en plus des excipients suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, triacétine, hypromellose (E5), dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Disponibles en flacon de 30 et 100 comprimés par emballage de doses individuelles de 10 comprimés.

CCP-ONDANSETRON comprimés 8 mg:

Comprimés pelliculés, ovales et de couleur jaunes, portant gravé sur un côté le chiffre « 8 » et « NO » sur l'autre côté. Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté d'Ondansétron) en plus des excipients suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, triacétine, hypromellose (E5), dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

Disponibles en flacon de 30 et 100 comprimés par emballage de doses individuelles de 10 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUESx

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

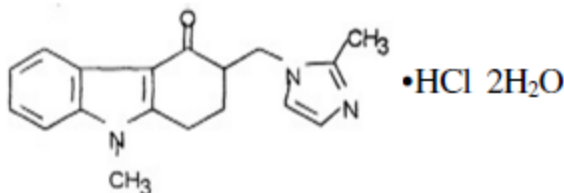
Nom propre : Chlorhydrate dihydraté d'Ondansétron

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{19}N_3O.HCl.2H_2O$, (chlorhydrate dihydraté d'ondansétron)

365,9 (hydrate de chlorhydrate)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité :

Le Chlorhydrate dihydraté d'ondansétron est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à température ambiante dans de l'eau (32 mg / ml) ou du sérum physiologique (8 mg / ml) formant une solution claire et incolore dans l'alcool, soluble dans le méthanol, faiblement soluble dans l'alcool isopropylique. Le point de fusion du Chlorhydrate dihydraté d'ondansétron est d'environ 177°C. Le pKa est de 7,4 et le pH de solution à 1% p / v dans l'eau est environ 4,6. Le coefficient de répartition entre le n-octanol et l'eau dépend de la valeur pH:

$\log D = 2,2$ à un pH de 10,60

$\log D = 0,6$ à un pH de 5,95

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de base sur la biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence ouverte, randomisée ayant un plan croisé comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences et avec l'administration d'une dose unique qui comparait les comprimés de 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron (CellChem Pharmaceuticals Inc.), avec les comprimés de Zofran® contenant 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron (GlaxoSmithKline Inc., USA) chez 24 (+2 en attente) adultes en bonne santé, sur des sujet humains à jeûne.

LE TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

(À JEÛNE)

Ondansétron (8 mg 1 fois) Données non corrigées en fonction de la concentration Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	CCP- Ondansétron*	Zofran†	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 % **
ASC _T (ng.hr/mL)	225, 712 248,841 (44,88)	210,399 229, 313(44,57)	107.28	99.00 - 116.25
ASC _∞ (ng.hr/mL)	233, 538 256,740 (44,21)	218,660 236, 960 (43,41)	106.80	98.73 - 115.54
C _{max} (ng/mL)	32,154 34,451 (36,96)	31,405 33, 788 (41,04)	102.38	94.0 - 111.51
T _{max} [§] (hr)	2,19 (30,19)	2,19 (30,56)		
T _{1/2} [€] (hr)	6,65 (39,07)	6,48 (31,72)		

* CCP-ONDANSETRON, de

† Zofran produit par GlaxoSmithKline Inc, USA

§ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

€ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

** Indique le % de l'intervalle de confiance (c. à. d. 90 % ou 95 %) en tête de colonne et dans la liste pour les paramètres de ASC_T, de ASC_I et de C_{max}

Résultats d'études

Les résultats d'études cliniques montrant le nombre et le pourcentage de patients qui ont obtenu une réponse complète à l'ondansétron (0 épisode d'émèse), pour les vomissements post-opératoires ou post-chimiothérapies, sont présentés dans les tableaux suivants.

Prévention de vomissements consécutifs à la chimiothérapie – Réaction dans les 24 heures		
DOSE	Ondansétron* 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo* 3 doses de placebo
Nombre de patients	14	14
Réponse au traitement		
0 épisode d'émèse	2 (14 %)	0 (0 %)
1-2 épisodes d'émèse	8 (57 %)	0 (0 %)

* Résultats d'une étude initiale portant sur différentes posologies

Prévention des vomissements postopératoires – Réaction après plus de 24 heures		
	<u>Prévention orale</u>	
DOSE	Ondansétron 16 mg od 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo
Nombre de patients	253	250
Réponse au traitement		
0 épisode d'émèse	126 (50%)	79 (32%)

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

PRÉVENTION DES VOMISSEMENTS CAUSÉS PAR LA RADIOTHÉRAPIE – RÉPONSE SUR UNE PÉRIODE DE 24 HEURES *

Traitement oral			
DOSE	Ondansétron 8 mg 3 f.p.j. *	Métoclopramide 10 mg 3 f.p.j. *	Valeur de p
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement			
0 épisode d'émèse	37 (97%)	20 (45%)	< 0.001

* Résultats d'une étude réalisée chez des hommes et des femmes adultes recevant une seule dose élevée de radiothérapie (de 800 à 1 000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur $\geq 80 \text{ cm}^2$.

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie :

Le furet est un excellent modèle expérimental pour vérifier la propriété antiémétique d'un médicament. Les vomissements peuvent être provoqués par des antinéoplasiques ou une irradiation pancorporelle. Des changements de comportement associés avec ces traitements sont notés chez cet animal et établissent une parallèle avec l'expérience humaine de la nausée.

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

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

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

Les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₃ sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. L'ondansétron agit vraisemblablement en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs localisés dans d'autres régions du système nerveux central. Les systèmes nerveux périphérique et central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une 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 se fixe très peu aux autres récepteurs tels que les récepteurs 5-HT₁ ou 5-HT₂, les adrénorécepteurs α_1 , α_2 , β_1 ou β_2 , les récepteurs D₁ et D₂, les récepteurs muscariniques, nicotiniques, les récepteurs GABA_A et les récepteurs H₁ et H₂.

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

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

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

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

Pharmacocinétique :

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, après administration par voie orale ou i.v. de 1 mg/kg, la demi-vie plasmatique de l'ondansétron était inférieure à 1 heure, mais la

demi-vie de ses métabolites était nettement plus longue. Chez le rat et le chien les concentrations plasmatiques maximales de l'ondansétron variaient de 351 à 419 ng/mL après administration i.v. et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose sur une plage posologique atteignant 30 fois la plus faible dose administrée. Dans des études portant sur des doses multiples, on n'a observé aucune accumulation d'ondansétron.

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

L'ondansétron et ses métabolites sont rapidement et largement distribués dans les tissus, atteignant des concentrations supérieures à celles du plasma. Chez le rat et le chien, l'ondansétron se fixe de façon

réversible aux tissus contenant de la mélanine et de l'élastine. Chez le rat et l'humain, la fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 73 %; chez le chien, elle est légèrement plus faible (60 %). L'ondansétron et ses métabolites traversent très faiblement la barrière hématoencéphalique.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie :

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

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

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

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

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Toxicité aigüe

Chez la souris et le rat, des doses uniques d'ondansétron allant jusqu'à la DL50 ont généralement été bien tolérées. Les effets indésirables, incluant des tremblements et un comportement convulsif, se sont manifestés à des doses approchant les valeurs létales.

Espèces	DL₅₀ (mg/kg)	
	Voie orale	Voie i. v.
Souris Rat	10-30	1,0-2,5
	100-150	15-20

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

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

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

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez le rat qui n'avait pas préalablement reçu d'ondansétron. Chez le rat et le chien, les réactions suite à l'administration incluaient ce qui suit : ataxie, exophtalmie, mydriase, tremblements et altérations respiratoires. À forte dose, on a noté des augmentations de l'activité des enzymes hépatiques (ALT et AST). Des chiens ayant reçu 6,75 mg/kg/jour par voie i.v. ont présenté une irritation des veines, sous forme de constriction et d'épaississement, causant une résistance à l'introduction de l'aiguille. Ces changements ont été observés après 7 jours de traitement, mais ont régressé quand la concentration de la dose a été réduite.

Toxicité chronique

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

Études de carcinogénicité

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Souris	Orale	1-40 (dose max. 30)	2 ans	Aucune augmentation de la fréquence tumorale liée au traitement.
Rat	Orale	1-25 (dose max. 10)	2 ans	

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

Études de mutagénicité

Aucune évidence de mutagénicité n'a été observée suite à des tests de mutagénicité sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou *Saccaromycès cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait postmitochondrial de foie de rat.

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

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

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites.

L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel est important chez le rat. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma prélevé simultanément.

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

REFERENCES

1. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansétron. *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. Actes de la Conférence européenne d'oncologie clinique 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. Cunningham D, Turner A, Hawthorn J, Rosin RD. Ondansétron with and without dexamethasone to treat chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1989; i:1323.
8. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T. The efficacy and safety of ZOFRAN[®] in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:137-139.
9. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61(1):56-60.
10. Higgins GA, Kilpatrick GT, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB: 5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97:247-255.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB: Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (ZOFRAN[®]) when used as an anti-emetic in patients receiving anti-cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:659-662.
12. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(1):42-46.
13. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J: ZOFRAN[®], a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:389-391.

14. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S: Control of radiation-induced emesis with ZOFTRAN[®]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:1089.
15. Priestman TJ. Clinical studies with ondansétron in the control of radiation- induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl):S29-S33.
16. Schmoll HJ. The role of ondansétron in the treatment of emesis induced by non- cisplatin-containing chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S35-S39.
17. Smith DB, Newlands ES, Spruyt OW, Begent RHJ, Rustin GJS, Mellor B, Bagshawe KD. Ondansétron plus dexamethasone: Effective anti-emetic prophylaxis for patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61(2):323-324.
18. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB: Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist ZOFTRAN[®]. *Cancer Treatment Rev.* 1987; 14:333-336.
19. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansétron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S15-S19.
20. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J: ZOFTRAN[®] in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988; 13
21. Monographie du produit, ZOFTRAN[®], GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario L5N 6L4, Date of Revision: 19 décembre 2014, Numéro de controle # 178844 Étude de biodisponibilité; données d'archive.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CCP ONDANSETRON

Comprimés d'Ondansétron / Norme maison

(Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

Le présent dépliant constitue la troisième partie de la « monographie de produit » publiée lorsque le

CCP-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) a été approuvé pour la vente au Canada, et s'adresse spécifiquement aux consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et ne fournit donc pas tous les renseignements pertinents concernant CCP-ONDANSETRON. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Ondansétron ne peut être obtenu que sous prescription médicale.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament?

Votre médicament ce sont des comprimés de CCP-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté). Il fait partie des antiémétiques. CCP

ONDANSETRON ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale.

CCP-ONDANSETRON sert à :

- La prévention des nausées (voire de malaise) et vomissement pendant le traitement d'un cancer (chimiothérapie et radiothérapie).
- La prévention et le traitement des nausées et des vomissements après une intervention chirurgicale.

L'action de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses libèreraient une substance naturelle (sérotonine) pouvant provoquer des nausées et des vomissements.

Ondansétron aide à empêcher ce processus, prévenant ainsi les nausées et les vomissements.

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

Ne prenez pas CCP-ONDANSETRON si :

- Vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des

ingrédients de CCP-ONDANSETRON (voir *Les ingrédients non médicinaux sont :*);

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

L'ingrédient médicamenteux est :

Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté .

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés de CCP-ONDANSETRON peuvent contenir les ingrédients non médicinaux suivants : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium, triacétine, hypromellose (E5), bioxyde de titane, oxyde ferrique jaune

La présentation :

Les comprimés CCP-ONDANSETRON sont offerts en deux concentrations : celle de 4 mg d'Ondansétron et celle de 8 mg d'Ondansétron. Votre médecin choisira la dose qui vous convient.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien

AVANT d'utiliser CCP-ONDANSETRON

si : Vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent CCP-ONDANSETRON;

- Vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à CCP-ONDANSETRON, tels que des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*;
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- Vous allaitez;
- Vous avez des problèmes de foie;
- Vous avez des signes d'obstruction intestinale;
- Vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, si vous avez des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursoufflures sur le corps ou de l'urticaire, **informez-en immédiatement votre médecin. Cessez de prendre ce médicament, à moins que votre médecin vous indique de continuer le traitement.**

Le syndrome sérotoninergique est une réaction

rare, mais potentiellement mortelle, qui peut survenir si vous prenez le CCP-ONDANSETRON en conjonction avec certains autres médicaments. Il peut entraîner des modifications importantes dans le fonctionnement du cerveau, des muscles et du système digestif. Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec presque tous les médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Afin d'éviter des réactions pouvant mettre votre vie en danger, indiquez à votre professionnel des soins de santé **TOUS** les médicaments que vous prenez y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, ainsi que les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce. Afin que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible, il est important que votre médecin connaisse tous vos médicaments. Avisez votre médecin si vous prenez de la Carbamazépine, de la Phénytoïne ou de la Rifampicine. Si vous prenez des médicaments contenant du Tramadol, CCP-ONDANSETRON pourrait réduire leur efficacité.

De plus, assurez-vous de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez :

- Des médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- D'autres médicaments qui peuvent perturber le rythme cardiaque
- Des antipsychotiques;
- Des antidépresseurs;
- Des antibiotiques ou antifongiques;
- Des analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- D'autres médicaments pour traiter les nausées et les vomissements;
- Des médicaments antiasthmatiques;
- Des médicaments anticancéreux;
- Des diurétiques;
- D'autres médicaments affectant la sérotonine notamment SSRI*s, SNRI**s, triptans, IMAOs*** (ainsi que l'antibiotique linézolide et le bleu de méthylène), les médicaments qui contiennent le

tryptophane, ou l'herbe de Saint-Jean.

* ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) – utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., escitalopram, citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline.

** SNRI (Inhibiteurs du recaptage de la norépinéphrine de sérotonine) – utilisés pour traiter la dépression ou l'angoisse, par exemple duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine.

*** Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) – utilisés pour traiter la dépression, la maladie de Parkinson, par exemple, phénelzine, rasagiline, sélégiline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE

L'étiquette sur le contenant de votre médicament contient des renseignements sur la dose à prendre et la fréquence des prises. Si ce n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez **pas** une dose plus forte ou **n'**augmentez **pas** la fréquence des prises prescrite par votre médecin. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, prenez une autre dose. Si les vomissements persistent, consultez votre médecin.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

Le médecin déterminera le schéma posologique qui vous convient selon le risque de nausées et de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : Vous pourriez recevoir

CCP-ONDANSETRON avant et/ou après la chimiothérapie. La dose de CCP-ONDANSETRON varie de 8 à 24 mg par jour (par voie orale), jusqu'à 5 jours, selon le potentiel de la chimiothérapie de causer des nausées et/ou vomissements.

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

Nausées et vomissements causés par la

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

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

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

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

Surdosage :

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

Oubli d'une dose

Si vous oubliez de prendre une dose et vous ne ressentez pas de nausées, prenez la dose suivante lorsqu'elle est due.

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

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation lorsque vous prenez CCP-ONDANSETRON. Une pression artérielle basse et le hoquet ont également été signalés, quoique peu fréquemment.

Il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament dans ce cas, mais avisez votre médecin au moment de votre prochaine visite

Si vos nausées ou vos vomissements ne s'améliorent pas après avoir pris CCP-ONDANSETRON, consultez votre médecin.

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

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE:

Fréquence	Effet indésirable/Symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et contactez immédiatement votre médecin/pharmacien
Peu fréquents	Problèmes cardiaques par ex. accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine		X
	Convulsions		X
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements		X
Rares	Problèmes de la vue, par ex. vision brouillée	X	
	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, de l'urticaire, un pouls rapide		X
	Altération du rythme cardiaque (vertige, palpitations, évanouissements)		X

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Fréquence	Effet indésirable/Symptôme	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et contactez immédiatement votre médecin/pharmacien
	<p>Syndrome sérotoninergique : Les symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise de l'ondansétron combinée avec d'autres médicaments. Les symptômes comprennent :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agitation, confusion, nervosité, hallucination, changements d'humeur, inconscience, coma. • Rythme cardiaque accéléré, changements de la pression sanguine • Ébranlement des muscles, secousses, fibrillation ou crispation, réflexes d'hyperactivité, perte de coordination • Nausées, vomissements, diarrhées, fièvres, transpirations, tremblements. 		X
Très rares	<p>Problèmes de la vue, par ex. cécité passagère</p> <p>Signes des réactions cutanées graves (éruptions cutanées, rougeurs de la peau, vésication des lèvres, des yeux ou de la bouche, et impuretés de la peau.)</p>	X	X

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si le CCP-ONDANSETRON cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Conservez votre médicament en sécurité et hors de la portée des enfants. Votre médicament peut leur être nocif.

Les comprimés CCP-ONDANSETRON doivent être conservés à une température entre 15°C et 30°C dans un endroit sec.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez aider à améliorer l'utilisation sans risque des produits de santé destinés aux Canadiens en signalant des effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada. Votre rapport peut aider à identifier de nouveaux effets secondaires et à modifier les informations de sécurité du produit.

3 façons de signaler :

- En ligne à [MedEffect](#);
- En appelant au 1-866-234-2345 (sans frais);
- En remplissant un Formulaire de Déclaration des Effets Secondaires du Consommateur et en l'envoyant par :

Fax au 1-866-678-6789 (sans frais), ou

La poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Localisateur Postal 0701E
Ottawa, ON
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le Formulaire de Déclaration des Effets Secondaires du Consommateur sont disponibles à [MedEffect](#).

REMARQUE : Contactez votre professionnel des soins de santé si vous avez besoin des informations relatives à la gestion de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas des conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rappelez-vous : ce médicament est prescrit pour vous. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne donnez jamais votre médicament aux autres personnes, car il peut leur être nocif même si leurs symptômes sont semblables aux vôtres.

Cet avis ne contient pas toute l'information disponible au sujet de votre médicament. Si vous avez des questions qui restent sans réponse ou vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous aurez peut-être besoin de relire cet avis plus tard. **Ne la jetez pas** avant d'avoir terminé votre traitement par ce médicament.

Vous pouvez vous procurer le présent avis et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE

CellChem Pharmaceuticals Inc..

au numéro : +1-6132161277.

Le présent avis a été préparé par CellChem
Pharmaceuticals Inc., Ottawa, Ontario K2E7V7.

Date de révision: 19 juin 2017