

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ONDISSOLVE^{MD} ODF

Film à désintégration orale d'ondansétron

Film à désintégration orale, 4 mg et 8 mg, pour administration orale

Antiémétique

antagoniste des récepteurs 5-HT₃

Code ATC : A04AA01

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
31 juillet 2012

Date de révision :
26 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262335

ONDISSOLVE^{MD} est une marque de commerce déposée de Takeda GmbH.
Produit utilisé sous licence de APR Applied Pharma Research SA, Suisse.
TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2022-08
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologies, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Ischémie myocardique et spasme coronarien	2022-08
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	2021-01

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	13

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.1	Interactions médicamenteuses graves	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	23
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		24
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	24
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	24
14.2	Résultats de l'étude.....	24
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
17	MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE	32
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes (de 18 à 64 ans)

Les films à désintégration orale ONDISSOLVE ODF (ondansétron) sont indiqués pour :

- la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie légèrement ou modérément émétogène et à la radiothérapie;
- le maintien de l'effet antiémétique à la suite de la perfusion de doses d'ondansétron administrées pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie hautement émétogène (y compris le cisplatine à fortes doses);
- la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Prévention des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie

Enfants (de 4 à 12 ans) : L'ondansétron s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Enfants (< 4 ans) : ONDISSOLVE ODF n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de moins de 4 ans.

Prévention des nausées et des vomissements consécutifs à la radiothérapie

L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas indiquée dans ce contexte au sein de cette population.

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas indiquée dans ce contexte au sein de cette population.

1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Prévention des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie et à la radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité de l'ondansétron étaient semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [7.1.4 Personnes âgées](#); [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- ONDISSOLVE ODF (ondansétron) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui le composent. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée en même temps que l'ondansétron.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Remarque : Takeda Canada Inc. n'offre ONDISSOLVE ODF que sous la forme d'un film à désintégration orale. Vous devez consulter la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection si de l'ondansétron injectable est utilisé.

La clairance de l'ondansétron est réduite chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 8 mg. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

L'ondansétron provoque un allongement de l'intervalle QTc dont l'ampleur est proportionnelle à la dose administrée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QT](#) et [Ischémie myocardique et spasme coronarien](#); [9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments allongeant l'intervalle QTc](#); [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#).

L'efficacité et la tolérabilité de l'ondansétron se sont révélées semblables chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes lors d'essais cliniques sur la chimiothérapie; toutefois, les données modélisées sur la relation exposition-réponse indiquent que l'effet prévu sur l'intervalle QTcF serait plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

Considérations posologiques visant à réduire les risques cardiaques :

- Utiliser la dose minimale efficace.
- Utiliser des préparations administrées par voie orale (concentration maximale [C_{max}] plus faible), si possible.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prévention des nausées et des vomissements causés par une chimiothérapie fortement émétogène

- Cette indication d'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas autorisée.

Maintien de l'effet antiémétique à la suite de la perfusion d'ondansétron pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie hautement émétogène

- **Adultes :**

Pour le maintien de l'effet antiémétique induit par la perfusion d'ondansétron :

- 8 mg par voie orale toutes les 8 heures, pendant une période d'au plus 5 jours, après les 24 premières heures.
- **Enfants de moins de 18 ans :**
 - L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas indiquée dans ce contexte chez les enfants de moins de 18 ans.

Prévention des nausées et des vomissements causés par une chimiothérapie moins émétogène

Avertissement : Afin de réduire les risques cardiaques, suivre rigoureusement les directives posologiques figurant à la section [4.1 Considérations posologiques](#).

- **Adultes :**

- 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la chimiothérapie, suivi d'une dose de 8 mg par voie orale après une séance de traitement à raison de 2 fois par jour, pendant une période d'au plus 5 jours.

- **Enfants (de 4 à moins de 18 ans) :**

- *Après la chimiothérapie :* 4 mg par voie orale, toutes les 8 heures.
 - Pour la prévention des nausées et des vomissements causés par une chimiothérapie chez les enfants de 4 à 18 ans, il faut administrer une dose d'ondansétron par voie intraveineuse 30 minutes avant le traitement. **Remarque : ONDISSOLVE ODF n'est offert que sous la forme d'un film à désintégration orale. Consultez la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection.**

- **Enfants (< 4 ans) :**

- L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas indiquée dans ce contexte chez les enfants de moins de 4 ans.

- **Personne âgées (≥ 65 ans) :**

- L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez les adultes plus jeunes. Il

n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

Prévention des nausées et des vomissements causés par la radiothérapie

Avertissement : Afin de réduire les risques cardiaques, suivre rigoureusement les directives posologiques figurant à la section [4.1 Considérations posologiques](#).

- **Adultes :**
 - 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie, suivi de 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures après une séance de traitement, pendant une période d'au plus 5 jours.
- **Enfants (< 18 ans) :**
 - L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas indiquée dans ce contexte chez les enfants.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**
 - L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez les adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires :

- **Adultes :**
 - 16 mg par voie orale, 1 heure avant l'induction de l'anesthésie.
- **Enfants (< 18 ans) :**
 - L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas indiquée dans ce contexte chez les enfants.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**
 - L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas indiquée dans ce contexte chez les personnes âgées.

4.4 Administration

Retirer le film à désintégration orale ONDISSOLVE ODF de son emballage individuel en aluminium comme suit :

1. Ne pas couper l'emballage en aluminium.
2. Ouvrir lentement et avec soin au niveau de la languette d'arrachage.
3. Vérifier si le film est endommagé.
4. N'utiliser que les films non endommagés.

Videz votre bouche avant de mettre ONDISSOLVE ODF sur la langue à l'aide d'un doigt sec. Le film se dissout très rapidement dans votre bouche et peut être avalé sans eau.

5 SURDOSAGE

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 atteignant 252 mg, n'ont causé que des effets secondaires 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 par voie i.v. en une seule dose. L'hypotension (et l'évanouissement) s'est produite chez un autre patient qui a pris 48 mg d'ondansétron par voie orale. Après perfusion de 32 mg du médicament en 4 minutes seulement, un épisode vaso-vagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Des anomalies neuromusculaires, une instabilité autonome, de la somnolence, et de brèves convulsions tonico-cloniques généralisées (qui se sont résorbées après l'administration d'une dose de benzodiazépine) ont été observées chez un nourrisson de 12 mois qui a ingéré 7 ou 8 comprimés d'ondansétron à 8 mg (soit environ quarante fois la dose recommandée de 0,1 à 0,15 mg/kg chez l'enfant). Dans tous les cas, la résolution a été totale.

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). La surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

On a signalé des cas évoquant un syndrome sérotoninergique chez de jeunes enfants après un surdosage par voie orale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Film à désintégration orale d'ondansétron, 4 mg et 8 mg	acésulfame-potassium, amidon de riz, dioxyde de titane, glycérol anhydre, lévomenthol, poly(alcool de vinyle), poly(éthylèneglycol) 1000 et polysorbate 80

ONDISSOLVE ODF à 4 mg est un mince film blanc rectangulaire (de 3 cm²), à désintégration orale (dissolution rapide). Chaque film contient 4 mg d'ondansétron (comme base).

ONDISSOLVE ODF à 8 mg est un mince film blanc rectangulaire (de 6 cm²), à désintégration orale (dissolution rapide). Chaque film contient 8 mg d'ondansétron (comme base).

Les films à désintégration orale ONDISSOLVE ODF sont emballés dans un paquet constitué d'une feuille composite, de LDPE, de papier d'aluminium et de Surlyn, qui sera ouvert et enlevé avant l'utilisation. Les paquets en papier d'aluminium sont dans une boîte en carton contenant 10 films par boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ONDISSOLVE ODF (ondansétron) ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT : L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la concentration sérique maximale (C_{max}) de l'ondansétron, laquelle est largement fonction de la voie d'administration, de la dose et du taux de perfusion de l'ondansétron par voie intraveineuse. En outre, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant l'ondansétron après la commercialisation de ce produit. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire de type polymorphe. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourraient développer cette anomalie, y compris ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypocalcémie et à l'hypomagnésémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

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

- sexe féminin;

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

Ischémie myocardique et spasme coronarien : L'ondansétron peut provoquer un vasospasme coronarien et une ischémie myocardique, lesquels peuvent conduire à un infarctus du myocarde. Dans certains cas, les symptômes sont apparus immédiatement après la perfusion par voie i.v. ou peu de temps après l'administration par voie orale, y compris après de faibles doses chez des patients ne présentant pas de maladie cardiovasculaire pré-existante importante connue ni d'autres facteurs de risque. Il est recommandé de faire preuve de prudence pendant et après l'administration d'ondansétron, et d'assurer une surveillance étroite des patients présentant une coronaropathie ischémique ou vasospastique connue ou présumée ou une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente importante.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Gastro-intestinal

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique ont été signalés, ainsi que des cas d'insuffisance hépatique chez des patients cancéreux participant à des essais cliniques. Voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.](#)

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 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.

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, y compris l'ondansétron, lorsque ces agents sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants : modifications de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles pouvant menacer la vie du patient, on doit cesser le traitement en présence de manifestations semblables et instaurer le traitement symptomatique de soutien. Si le traitement concomitant par ONDISSOLVE ODF et un médicament influant sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Avant d'amorcer un traitement par ONDISSOLVE ODF chez une femme apte à procréer, il faut s'assurer qu'elle n'est pas enceinte.

Avant d'entreprendre un traitement par ONDISSOLVE ODF chez une femme apte à procréer, il faut lui faire savoir que ces médicaments peuvent être nocifs pour le fœtus. Les femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active et qui sont traitées par ONDISSOLVE ODF doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (méthode assortie d'un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant toute la durée du traitement et pendant les deux journées qui suivent la fin de ce dernier.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée. L'utilisation de l'ondansétron au début de la grossesse a été associée à une légère augmentation des malformations orofaciales. Malgré certaines limites de la méthodologie, les données issues de plusieurs études épidémiologiques menées chez l'humain ont fait état d'une augmentation des

cas de fentes orofaciales chez les nourrissons de femmes ayant reçu de l'ondansétron durant le premier trimestre de leur grossesse. Les observations recueillies dans le cadre de ces études ont fourni des résultats contradictoires quant à la survenue de malformations cardiaques.

Chez l'animal, l'ondansétron n'est pas tératogène (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

Les premières études de phase I menées chez des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée à l'âge des sujets et une augmentation de la demi-vie du médicament. Selon les données modélisées de la relation exposition-réponse, l'effet sur l'intervalle QTcF devrait être plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'ondansétron a été administré à plus de 2 500 patients dans le monde au cours d'études cliniques contrôlées et il a été bien toléré.

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

Cardiovasculaire :

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

Système nerveux central :

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

Peau :

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

Trouble oculaire :

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

Hépatique/biliaire/pancréatique :

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

Hypersensibilité :

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

Métabolisme :

Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

Divers :

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

Troubles immunitaires :

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

Troubles cardiovasculaires :

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

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'ECG, y compris un allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, un spasme coronarien, une ischémie myocardique, un arrêt cardiaque et une mort soudaine, ont été signalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Trouble oculaire :

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

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

Hépatique/biliaire/pancréatique :

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

Troubles du système nerveux :

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

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

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique et au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris l'ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir la section [7 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 :

On fait état de très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses y compris des cas mortels. Ces rapports comprenaient des éruptions cutanées toxiques telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique et sont survenus chez des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à des réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

- Apomorphine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))
- Médicaments allongeant l'intervalle QTc
- Agents sérotoninergiques

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ondansétron est en très grande partie métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ (principalement le CYP 3A4, mais également le CYP 2D6 et le CYP 1A2), et sa clairance est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)). Les inducteurs du CYP 3A4 peuvent accroître la clairance de l'ondansétron (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs du CYP 3A4](#)).

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inducteurs du CYP 3A4 : Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron et qui pourraient pallier une hausse ou une baisse de l'activité enzymatique, les patients traités par des inducteurs du CYP 3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) ont présenté une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron.

Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne (des inducteurs du CYP 3A4), on a observé une réduction de l'aire sous la courbe (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. Toutefois, en raison

de la variabilité inter-sujets dans les données recueillies jusqu'à maintenant, aucun ajustement de la posologie ne peut être recommandé.

Inhibiteurs du CYP 2D6 : Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition d'une enzyme.

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

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halpéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques : Il est déconseillé d'utiliser ONDISSOLVE ODF en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

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

Les listes ci-dessus de médicaments susceptibles d'interagir ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter les sources d'information mises à jour pour connaître les nouveaux médicaments

homologués qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

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 contre-indiqué (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Médicaments sérotoninergiques : 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs 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 mode d'action antiémétique de l'ondansétron dans les nausées et les vomissements postopératoires n'est pas connu.

10.2 Pharmacodynamie

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 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 secondaires extrapyramidaux, qui sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D₂.

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

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

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

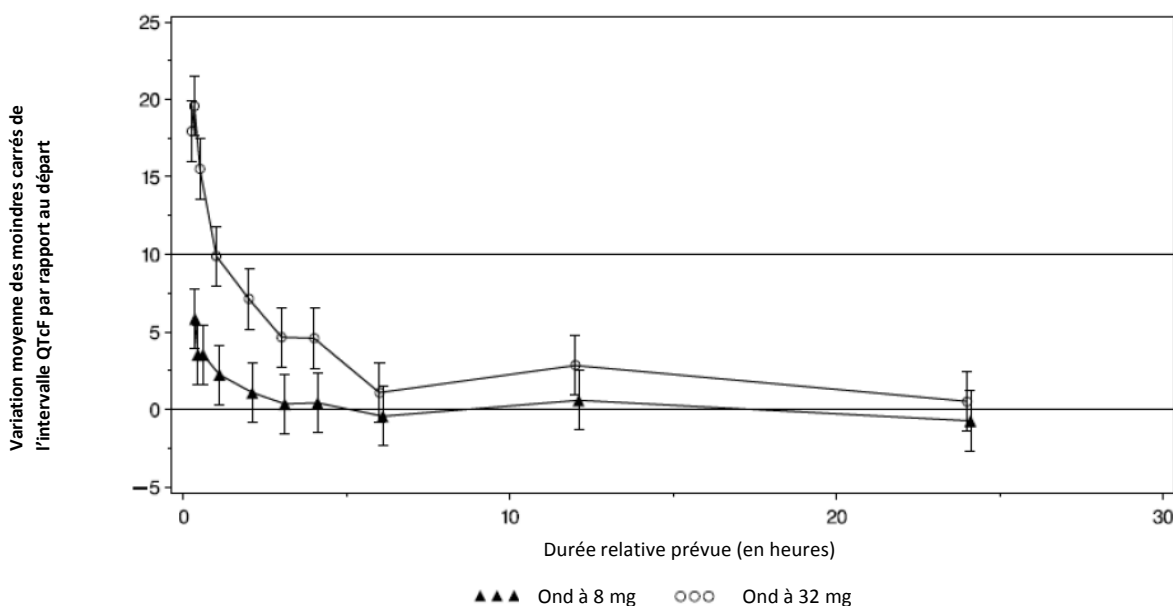
Électrocardiographie

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en santé. L'ondansétron a été évalué à doses uniques de 8 mg et 32 mg, administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. À la plus forte dose

évaluée de 32 mg, un allongement de l'intervalle QTc corrigé selon la formule de Fridericia ($QT/RR^{0,33} = QTcF$) a été observé 15 minutes à 4 heures suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence maximale moyenne (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 19,6 (21,5) ms à 20 minutes. À la plus faible dose évaluée de 8 mg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé 15 minutes à 1 heure suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 5,8 (7,8) ms à 15 minutes. On s'attend à ce que l'importance de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grande si le taux d'infusion est plus rapide que 15 minutes. Il ne faut pas administrer une dose de 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse.

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

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



Une étude d'évaluation par ECG n'a pas été réalisée dans le cas de l'administration d'ondansétron 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 chez les enfants n'a pas été étudiée, mais les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques laissent prévoir une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC à 90 % : 2,8-10,7) aux concentrations plasmatiques maximales.

10.3 Pharmacocinétique

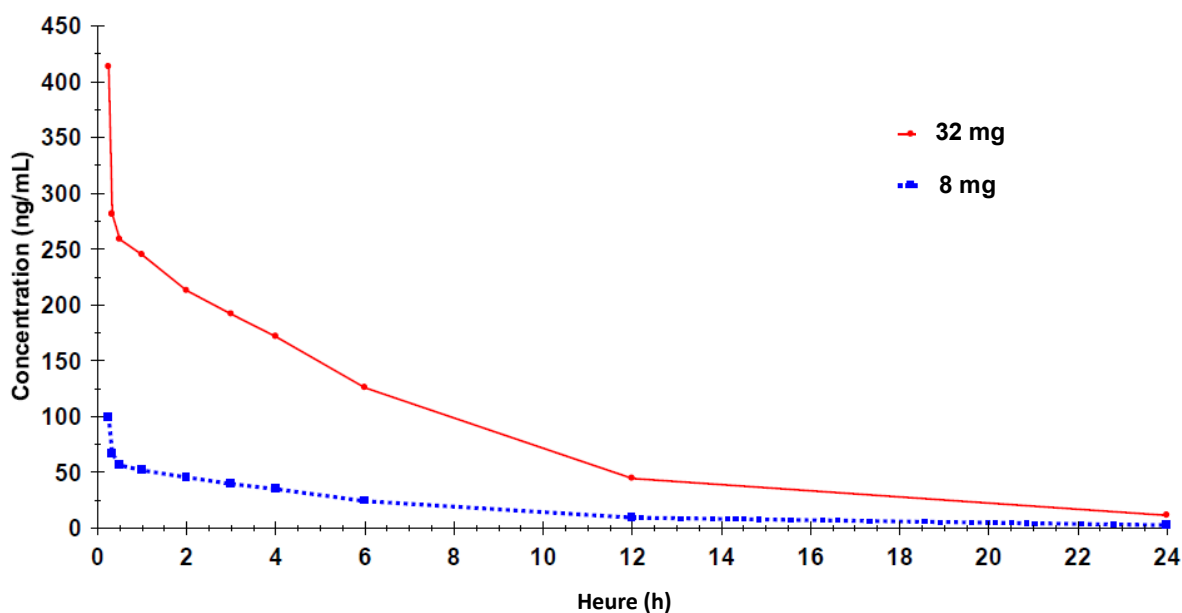
Absorption

- Administration par voie orale

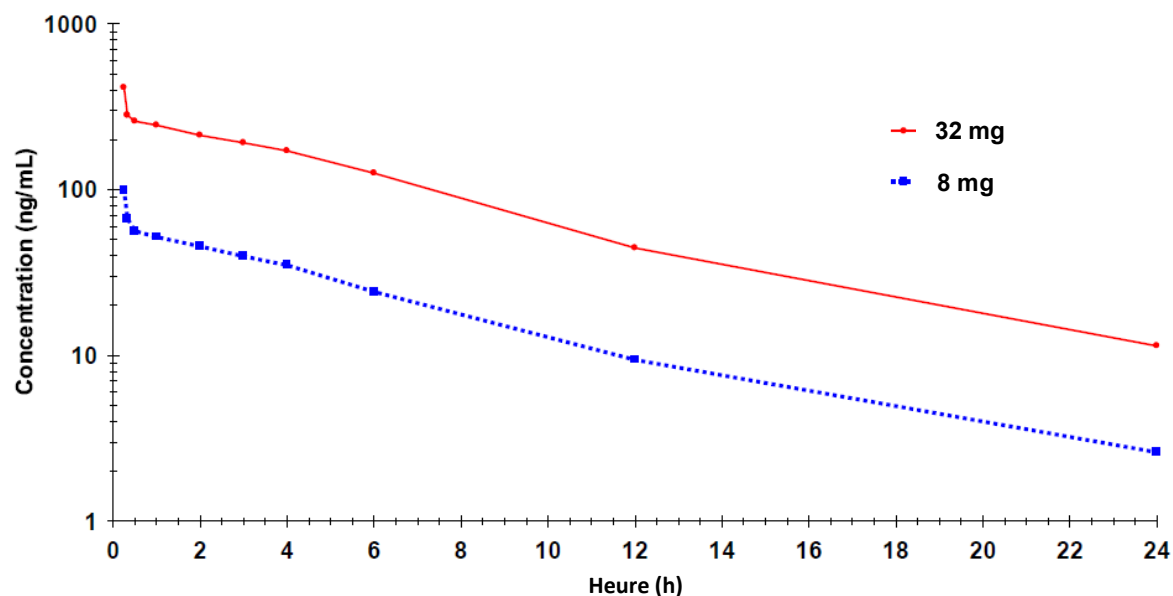
Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1½ heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. L'administration de doses de 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL.

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

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Distribution

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

Voir également [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pharmacocinétique non clinique](#).

Métabolisme

Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme humain ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, notamment CYP 1A2, CYP 2D6 et CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 3A4 joue un rôle de premier plan dans le métabolisme global de l'ondansétron. Étant donné l'abondance des enzymes pouvant métaboliser l'ondansétron, l'inhibition ou la disparition de l'une d'elles (p. ex., une déficience de l'isoenzyme CYP 2D6) sera vraisemblablement compensée par les autres enzymes et fera probablement peu varier, dans son ensemble, la clairance de l'ondansétron. Les inducteurs du CYP 3A4 peuvent accroître la clairance (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs du CYP 3A4](#)).

Élimination

Après avoir subi un métabolisme important, une dose d'ondansétron administrée par voie orale ou i.v. est excrétée dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %) et les produits d'hydroxylation (10 %).

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

Les premières études de phase I menées chez des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée à l'âge des sujets et une augmentation de la demi-vie du médicament. Cependant, la grande variabilité inter-sujets s'est traduite par un chevauchement considérable des résultats des sujets jeunes (< 65 ans) et des sujets âgés (≥ 65 ans) au regard des paramètres pharmacocinétiques; aucune différence n'a été observée globalement sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients cancéreux jeunes et âgés qui ont participé aux études cliniques sur le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Les données modélisées plus récentes sur les concentrations plasmatiques d'ondansétron et la réponse à l'exposition au médicament permettent de prévoir que l'effet sur l'intervalle QTcF sera plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

- **Polymorphisme génétique**

Isoenzyme CYP 2D6 : La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose intraveineuse unique de 8 mg d'ondansétron ne sont pas différents selon qu'il s'agit de patients considérés comme des métaboliseurs lents ou comme des métaboliseurs rapides de la spartéine et de la débrisoquine (des substrats du CYP 2D6). Aucune modification de la dose quotidienne ni de la fréquence d'administration de l'ondansétron n'est recommandée chez les métaboliseurs lents du CYP 2D6.

- **Insuffisance hépatique**

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg d'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose et de ne pas dépasser 8 mg par jour chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie intraveineuse ou orale. Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère.

- **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne ou la fréquence d'administration, ni la voie d'administration chez les patients présentant une atteinte rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

ONDISSOLVE ODF (ondansétron) doit être conservé entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Gardez l'emballage en papier d'aluminium fermé hermétiquement pour protéger le produit de l'humidité. Voir également [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

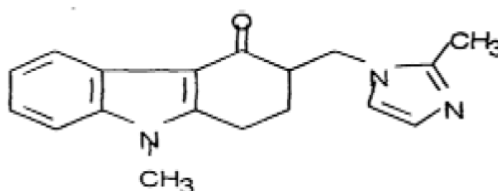
Substance pharmaceutique

Nom propre : Ondansétron

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{19}N_3O$ et 293,4

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'ondansétron est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à un pH de 1,2, et pratiquement insoluble dans l'eau. La solubilité diminue à mesure que le pH augmente, variant de très peu soluble à un pH de 3,5 et de 5,4, à pratiquement insoluble à un pH de 8. Il est soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans l'acétonitrile et le méthanol.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les données d'essais cliniques sur la base desquelles les indications ont été initialement approuvées ne sont pas disponibles.

14.2 Résultats de l'étude

Les résultats d'essais cliniques indiquant le nombre et le pourcentage de patients qui présentaient une réponse complète à l'ondansétron (0 épisode de vomissements) sont illustrés dans les tableaux ci-dessous pour les vomissements postopératoires et les vomissements causés par la chimiothérapie.

Tableau 2 – Prévention des vomissements causés par la chimiothérapie – réponse sur une période de 24 heures					
Dose	Ondansétron* 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo* 3 doses de placebo	Ondansétron 8 mg i.v. + 1 mg/h, 24 heures	Ondansétron 8 mg i.v.	Ondansétron 32 mg i.v.
Nombre de patients	14	14	168	152	173
Réponse au traitement					
0 épisode de vomissements	2 (14 %)	0 (0 %)	92 (55 %)	82 (54 %)	97 (56 %)
1 à 2 épisodes de vomissements	8 (57 %)	0 (0 %)	-	-	-

* Résultats d'une étude initiale portant sur différentes posologies.

Tableau 3 – Prévention des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures**						
Dose	Traitement prophylactique par voie orale			Traitement prophylactique par voie i.v.		
	Ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Ondansétron 4 mg i.v.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre 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 participants aux études sur la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires par l'ondansétron étaient des femmes adultes qui ont reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Tableau 4 – Traitement des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures**			
Traitement par voie intraveineuse			
Dose	Ondansétron 4 mg i.v.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	104	117	
Réponse au traitement			
0 épisode de vomissements	49 (47 %)	19 (16 %)	< 0,001

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

Tableau 5 – Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures***			
Traitement par voie orale			
Dose	Ondansétron 8 mg 3 f.p.j.†	Métoclopramide 10 mg 3 f.p.j.†	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement			
0 épisode 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 (800 à 1 000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur de ≥ 80 cm².

† Les patients ont reçu la première dose de comprimés d'ondansétron (8 mg) ou de métoclopramide (10 mg) 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Si la radiothérapie était administrée le matin, 2 doses supplémentaires du traitement à l'étude étaient administrées (1 comprimé en fin d'après-midi et 1 comprimé avant le coucher). Si la radiothérapie était administrée en après-midi, les patients ne prenaient qu'un comprimé supplémentaire ce jour-là, avant le coucher. Les patients continuaient à prendre les médicaments oraux 3 fois par jour pendant 3 à 5 jours.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude ouverte randomisée avec inversion des traitements portant sur la biodisponibilité comparative d'ONDISSOLVE ODF (film à désintégration orale) à 8 mg (Takeda Canada Inc.) et de ZOFTRAN® Zydys lingual (comprimés à désintégration orale) à 8 mg (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Allemagne) a été menée auprès de 24 adultes sains à jeun. Les données sur la biodisponibilité comparative obtenues des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 – Synthèse des données sur la biodisponibilité comparative

Ondansétron (1 × 8 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	176,0 193,9 (42,5)	184,9 201,3 (39,4)	95,2	87,5-103,6
ASC _I (ng.h/mL)	182,9 202,7 (43,8)	195,9 214,2 (40,2)	93,3	85,01-102,5

Ondansétron (1 × 8 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test¹	Référence²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
C_{MAX} (ng/mL)	26,6 28,4 (35,0)	27,1 28,7 (32,3)	98,3	91,3-105,7
T_{MAX}³ (h)	1,75 (1,25-4,00)	2,00 (0,75-4,00)		
T_½⁴ (h)	5,02 (22,4)	5,79 (33,6)		

¹ Film à désintégration orale ONDISSOLVE ODF (ondansétron) à 8 mg (Takeda Canada Inc.).

² Comprimé à désintégration orale ZOFRAN® Zydys Lingual à 8 mg (ondansétron) à 8 mg (GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Allemagne).

³ Exprimé en tant que médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

Les courbes de concentration plasmatique du médicament par rapport au temps obtenues dans le cadre de cette étude indiquent que les concentrations moyennes d'ondansétron pouvaient être surimposées pour les deux formules sur la période d'échantillonnage de 24 heures (figure 1).

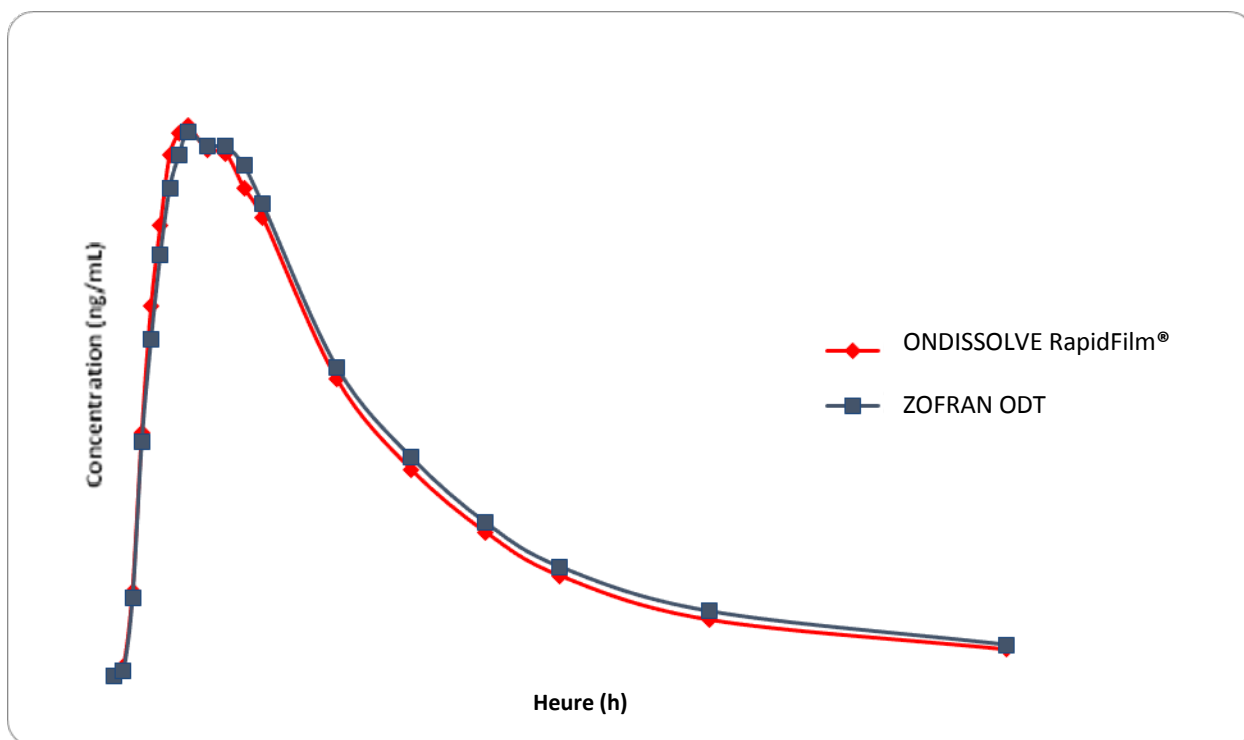


Figure 1 : Concentrations plasmatiques moyennes d'ondansétron en fonction du temps obtenues après l'administration d'une seule dose orale d'ONDISSOLVE ODF à 8 mg par rapport à ZOFRAN à 8 mg en comprimés à désintégration orale.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacodynamie non clinique

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

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie : 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.

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

Dexaméthasone : 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 produit une diminution significative des haut-le-cœur (65 %) et des vomissements (72 %).

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

Allongement de l'intervalle QT : Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Un allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose a été observé dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée chez des sujets volontaires humains (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)).

Pharmacocinétique non clinique

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

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

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

que très faiblement la barrière hémato-encéphalique.

Toxicologie générale :

- **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.

Tableau 7

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

Tous les décès ont résulté des effets aigus du traitement, les signes cliniques observés traduisant des effets du système nerveux central 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**

Tableau 8 – Études de toxicité subaiguë

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

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

Tableau 9 – 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	

Cancérogénicité :**Tableau 10 – Études de cancérogénicité**

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	Rapport tumeurs bénignes/malignes inchangé et correspondant bien au profil pathologique des animaux étudiés.

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

Mutagénicité :

D'après les résultats des tests de mutagénicité sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*, avec ou sans activation métabolique par un extrait post-mitochondrial de foie de rat, rien n'indique que le produit soit mutagène.

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin même à des doses maximales n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour; lapin : 30 mg/kg/jour); les rates et les lapines ont respectivement reçu des doses équivalant à environ 6 et 24 fois la dose maximale administrée par voie orale aux humains, soit 24 mg/jour, la dose étant calculée d'après la surface corporelle). Aucun effet indésirable sur la gestation, le développement fœtal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie fœtale n'a été enregistrée chez le lapin après administration d'ondansétron par voie orale.

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

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites. L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez le rat, le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel est important. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma prélevés simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides (elles ont reçu des doses équivalant à environ 6 fois la dose maximale administrée par voie orale aux humains, soit 24 mg/jour, la dose étant calculée d'après la surface corporelle) 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.

17 MONOGRAPHIE DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ZOFRAN ODT en comprimés à dissolution orale à 4 mg et à 8 mg, n° de contrôle de la présentation : 252778. Novartis Pharma Canada inc. Date de révision : 9 novembre 2021.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ONDISSOLVE^{MD} ODF**

Film à désintégration orale d'ondansétron

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ONDISSOLVE ODF** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ONDISSOLVE ODF**.

Pour quoi utilise-t-on ONDISSOLVE ODF?

Enfants (de 4 à 17 ans) :

ONDISSOLVE ODF est utilisé pour traiter les nausées et les vomissements associés à certains types de chimiothérapie.

Adultes (de 18 à 64 ans) :

ONDISSOLVE ODF est utilisé :

- pour prévenir les nausées et les vomissements associés à certains types de chimiothérapie et à la radiothérapie;
- pour prévenir les nausées et les vomissements à la suite d'une opération.

Personnes âgées (65 ans et plus) :

ONDISSOLVE ODF est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

Comment ONDISSOLVE ODF agit-il?

ONDISSOLVE ODF est un médicament appelé « antiémétique ». Les traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses sont associés à la libération d'une substance naturelle (sérotonine). La libération de sérotonine peut provoquer des nausées et des vomissements. Le mode d'action d'ONDISSOLVE ODF n'est pas connu, mais on pense qu'il aide à bloquer les effets de la sérotonine, réduisant ainsi les nausées et les vomissements.

Quels sont les ingrédients d'ONDISSOLVE ODF?

Ingrédient médicamenteux : ondansétron

Ingrédients non médicamenteux : acésulfame-potassium, amidon de riz, dioxyde de titane, glycérol anhydre, lévomenthol, poly(alcool de vinyle), poly(éthylèneglycol) 1000 et polysorbate 80.

ONDISSOLVE ODF est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ONDISSOLVE ODF est offert en film à désintégration orale (dissolution rapide) de 4 mg et de 8 mg.

Ne pas utiliser ONDISSOLVE ODF si :

- vous êtes allergique à l'ondansétron ou à tout autre ingrédient d'ONDISSOLVE ODF;
- vous prenez un médicament appelé « apomorphine » (utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ONDISSOLVE ODF, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments qui sont semblables à ONDISSOLVE ODF, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. L'utilisation d'ONDISSOLVE ODF n'est pas recommandée au cours de la grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. ONDISSOLVE ODF peut passer dans le lait maternel, ce qui peut être nocif pour votre bébé;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des signes d'obstruction ou d'occlusion intestinale;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques ou vasculaires, ou si vous êtes plus susceptible d'en avoir. Les facteurs de risque sont, entre autres, les suivants :
 - des membres de votre famille ont ou ont déjà eu des problèmes cardiaques ou vasculaires;
 - vous fumez;
 - vous avez une tension artérielle élevée;
 - vous avez des taux de cholestérol élevés;
 - vous êtes atteint de diabète;
 - vous êtes en surpoids.
- si vous prenez des médicaments qui ont un effet sur la sérotonine dans votre corps (p. ex., médicaments sérotoninergiques et neuroleptiques). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé;
- si vous présentez un allongement de l'intervalle QT/QTc (un trouble du rythme cardiaque) ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- si vous prenez des médicaments qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT/QTc ou des déséquilibres électrolytiques. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé;
- si vous présentez des faibles taux sanguins de potassium, de magnésium ou de calcium.

Autres mises en garde :

Syndrome sérotoninergique : ONDISSOLVE ODF peut causer un syndrome sérotoninergique, une affection rare, mais pouvant menacer votre vie. Il peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Le syndrome sérotoninergique peut survenir si vous prenez ONDISSOLVE ODF avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont notamment les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- tremblements, sursauts, contractions ou raideurs musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Ischémie myocardique (afflux sanguin insuffisant vers le cœur) : Le traitement par ONDISSOLVE ODF peut provoquer une ischémie myocardique, laquelle peut entraîner une crise cardiaque. Cela peut survenir peu de temps après l'administration d'ONDISSOLVE ODF. Les symptômes de l'ischémie myocardique peuvent inclure une douleur, une pression ou un malaise à la poitrine survenant soudainement, une sensation de faiblesse, de l'anxiété, un essoufflement, des battements de cœur irréguliers, des nausées et une transpiration abondante soudaine. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant et après l'administration d'ONDISSOLVE ODF. Cependant, si vous constatez tout symptôme d'ischémie myocardique, avisez votre professionnel de la santé immédiatement. Il pourra ainsi réduire la dose de votre médicament ou en suspendre l'administration, si nécessaire, et recommander un autre traitement.

Allongement de l'intervalle QT/QTc : ONDISSOLVE ODF peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur, connu sous le nom d'allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG). Dans de rares cas, l'allongement de l'intervalle QT/QTc peut provoquer des changements du rythme cardiaque (p. ex., battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers). Cela peut entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement ou le décès. Les risques sont plus importants si vous avez une maladie cardiaque, si vous prenez certains médicaments présentant des interactions, si vous êtes une femme ou si vous avez plus de 65 ans. Il est important de respecter les directives de votre professionnel de la santé concernant la posologie ou tout examen particulier. Si vous présentez des symptômes d'un possible problème du rythme cardiaque, obtenez de l'aide médicale immédiatement.

Réactions allergiques sévères : ONDISSOLVE ODF peut provoquer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent inclure une respiration sifflante, une douleur soudaine à la poitrine, une sensation d'oppression à la poitrine, des palpitations cardiaques, une enflure des paupières, du visage ou des lèvres, ou

l'apparition d'une éruption cutanée, de boursoufflures cutanées ou d'urticaire. Si vous constatez tout signe d'une réaction allergique sévère, **communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre professionnel de la santé vous indique de continuer le traitement.**

Grossesse :

- Si vous êtes enceinte, il existe des risques particuliers pour votre bébé à naître dont vous devez parler avec votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes une femme apte à procréer, vous devrez peut-être passer un test de grossesse avant de commencer le traitement par ONDISSOLVE ODF.
- Vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par ONDISSOLVE ODF et pendant au moins 2 jours après la fin de celui-ci. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles options s'offrent à vous en matière de contraception.
- Si vous devenez enceinte au cours de votre traitement par ONDISSOLVE ODF, avisez votre professionnel de la santé immédiatement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec ONDISSOLVE ODF :

- médicaments appelés inducteurs du CYP 3A4 (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et rifampicine);
- médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque (p. ex, quinidine, procainamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone, flécaïnide et propafénone);
- médicaments utilisés pour traiter les vomissements et les nausées, appelés antiémétiques (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine et dompéridone);
- médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib et lapatinib);
- médicaments utilisés pour prendre en charge la psychose et la schizophrénie, appelés antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol et ziprasidone);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression, appelés antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, amitriptyline, imipramine et maprotiline);
- médicaments utilisés pour traiter la douleur, appelés opioïdes (p. ex., méthadone et tramadol);
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, appelés antibiotiques (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine);
- médicaments utilisés pour traiter le paludisme, appelés antipaludéens (p. ex., quinine et chloroquine);

- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, appelés antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., vorinostat);
- médicaments appelés agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol et formotérol);
- médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes (p. ex., diurétiques, laxatifs, lavements, amphotéricine B et corticostéroïdes à forte dose);
- un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson, appelé apomorphine;
- médicaments appelés agents sérotoninergiques qui peuvent avoir un effet sur la sérotonine dans le corps (p. ex., triptans, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), lithium, sibutramine, fentanyl et ses analogues, dextrométhorphan, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pertazocine, millepertuis (*Hypericum perforatum*), inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), linézolide et bleu de méthylène).

En cas de doute concernant les médicaments que vous prenez, consultez votre professionnel de la santé.

Comment prendre ONDISSOLVE ODF :

- Sur l'étiquette du contenant de votre médicament, vous devriez trouver des renseignements sur la fréquence des prises et la dose à prendre chaque fois. Si tel n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, consultez votre professionnel de la santé.
- **Ne prenez pas** une dose plus forte ou **ne prenez pas** votre médicament plus souvent qu'on vous l'a prescrit. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose. Si vous continuez à vomir, consultez votre professionnel de la santé.

Retirez le film à désintégration orale ONDISSOLVE ODF de son emballage individuel en aluminium comme suit :

1. Ne coupez pas l'emballage en aluminium.
2. Ouvrez lentement et avec soin au niveau de la languette d'arrachage.
3. Vérifiez si le film est endommagé.
4. N'utilisez que les films non endommagés.

Videz votre bouche avant de mettre ONDISSOLVE ODF sur la langue à l'aide d'un doigt sec (voir la figure ci-dessous). Le film se dissout très rapidement dans votre bouche et peut être avalé sans eau.

**Dose habituelle :**

Prenez ONDISSOLVE ODF exactement comme vous l'a indiqué votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé déterminera la posologie et la durée du traitement par ONDISSOLVE ODF qui sont appropriées pour vous. Votre dose dépendra de votre état de santé actuel, de votre âge et de la prise éventuelle de certains autres médicaments. Votre professionnel de la santé pourra surveiller votre état de santé tout au long du traitement, et pourra décider de l'interrompre ou de l'arrêter, ou encore de réduire la posologie.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ONDISSOLVE ODF, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose et que vous n'avez pas de nausées, prenez la dose suivante au moment prévu.

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

Si votre professionnel de la santé décide d'interrompre le traitement, ne conservez pas votre médicament, sauf si votre professionnel de la santé vous le demande.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONDISSOLVE ODF?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ONDISSOLVE ODF. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- sensation de bouffées de chaleur ou de chaleur;
- hoquet.

Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre votre médicament, mais vous devriez parler de ces symptômes à votre professionnel de la santé lors de votre prochaine visite.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques (troubles affectant le muscle, les valvules ou le rythme du cœur) : douleur à la poitrine, malaise à la poitrine, tension artérielle élevée, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou évanouissement.			✓
Convulsions : perte de conscience avec tremblements incontrôlables, troubles visuels (p. ex., vision brouillée).			✓
Troubles du mouvement (notamment une dyskinésie) : perte de coordination ou d'équilibre, troubles de la parole ou mouvements des membres, spasmes musculaires, difficultés à marcher, tremblement, roulement des yeux vers le haut ou rigidité musculaire anormale.			✓
RARE			
Problèmes de la vue, p. ex. vision brouillée.		✓	
Réaction allergique sévère			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
immédiate : enflure de la bouche, de la gorge, difficultés respiratoires, éruption cutanée, urticaire ou pouls rapide.			
Syndrome sérotoninergique : une réaction qui peut causer des sentiments d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des contractions musculaires, des mouvements des yeux involontaires, une transpiration abondante, une élévation de la température corporelle (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			✓
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux (ictère), urines inhabituellement foncées et selles inhabituellement claires, douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de l'abdomen, fatigue inhabituelle, nausées ou vomissements.			✓
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements cardiaques irréguliers ou de palpitations, fatigue, fourmillements ou engourdissement.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Allongement de l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions.			✓
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de vertige, vision brouillée, nausées ou vomissements.			✓
Ischémie myocardique (afflux sanguin insuffisant vers le cœur qui peut entraîner une crise cardiaque) : douleur, pression ou malaise à la poitrine survenant soudainement, sensation de faiblesse, anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausées ou transpiration abondante soudaine.			✓
TRÈS RARE			
Problèmes de la vue, p. ex. cécité passagère.		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et épidermolyse bulleuse toxique (réactions cutanées) : rougeur, boursoufflures ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou ganglions enflés.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :

ONDISSOLVE ODF doit être conservé à une température de 15 °C à 30 °C.

Pour le protéger de l'humidité, ONDISSOLVE ODF doit être conservé dans sa pochette originale scellée en aluminium.

Conserver le médicament dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants. Ce médicament peut nuire à leur santé.

Pour en savoir plus sur ONDISSOLVE ODF :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.takeda.com/fr-ca/ondissolvemp, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par
Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 26 août 2022

ONDISSOLVE^{MD} est une marque de commerce déposée de Takeda GmbH.

Produit utilisé sous licence de APR Applied Pharma Research SA, Suisse.

TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.