

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr MYLAN-ONDANSETRON**

Comprimés d'ondansétron

Comprimés, 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), par  
voie orale

Antiémétique

Antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

Code ATC A04AA01

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

Date d'approbation initiale :  
20 juillet 2007

Date de révision :  
14 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261686

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">1 INDICATIONS, Adultes (18 à 64 ans)</a>	09/2022
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique</a>	09/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires</a>	09/2022
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	09/2022

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement .....	12
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	13
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	14
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	18
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	18
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>18</b>
10.1	Mode d'action .....	18
10.2	Pharmacodynamie .....	19
10.3	Pharmacocinétique .....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>24</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>24</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>25</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>25</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>26</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	26
14.2	Résultats de l'étude .....	26
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	28
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>33</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>34</b>

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

### 1 INDICATIONS

#### Adultes (18 à 64 ans)

MYLAN-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est indiqué :

- la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie légèrement et modérément émétogène et à la radiothérapie.
- pour le maintien de l'effet antiémétique après des doses intraveineuses d'ondansétron utilisé pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie hautement émétogène, y compris la cisplatine.
- pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires.

#### 1.1 Enfants (< 18 ans)

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

- **Enfants (4 à 12 ans)** : Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans.
- **Enfants (< 4 ans)** : MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de moins de 4 ans.

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

MYLAN-ONDANSETRON n'est indiqué pour cette utilisation dans aucune population pédiatrique.

##### Prévention des nausées et vomissements postopératoires

MYLAN-ONDANSETRON n'est indiqué pour cette utilisation dans aucune population pédiatrique.

#### 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

L'efficacité et la tolérabilité du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie, Chez la personne âgée; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; 7.1.4 Personnes âgées; 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées.](#)

##### Prévention des nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'emploi du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée; MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population gériatrique.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- MYLAN-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui le composent. Pour obtenir une liste complète, voir la section [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 : Mylan Pharmaceuticals ULC ne commercialise que MYLAN-ONDANSETRON sous forme de comprimés par voie orale. Lorsqu'on utilise l'ondansétron injectable, on doit consulter la monographie de produit pour le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté injectable.**

La clairance du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Chez ces patients, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique](#).

Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté a d'importants effets cardiaques indésirables (allongement de l'intervalle QTc dont l'importance dépend de la dose administrée, spasme des artères coronaires, ischémie myocardique et séquelles). Ces effets sont signalés plus souvent avec l'administration intraveineuse, et devraient être plus marqués lorsque la vitesse de perfusion est élevée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QTc; et Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires; 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments allongeant l'intervalle QTc; 10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#).

Bien que l'efficacité et la tolérabilité de ondansétron aient été similaires chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes au cours des essais cliniques sur la chimiothérapie, les données modélisées sur la relation exposition-réponse montrent 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 qui réduisent les risques cardiaques :

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

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation.

### Maintien de l'antiémèse après des doses intraveineuses d'ondansétron utilisé pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie hautement émétogène.

- **Chez l'adulte :**

Pour le maintien des anti-vomissements établis par l'ondansétron intraveineux :

- 8 mg par voie orale toutes les 8 heures, pendant au plus 5 jours; après les 24 premières heures.

- **Chez l'enfant (de moins de 18 ans) :**

MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants de moins de 18 ans.

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

*Avertissement : Pour réduire les risques cardiaques, suivre rigoureusement les directives d'administration décrites à la section [4.1 Considérations posologiques](#).*

- **Chez l'adulte :**

- 8 mg par voie orale, de 1 à 2 heures avant la chimiothérapie suivie par 8 mg par voie orale, 2 fois par jour pendant 5 jours;

- **Chez les enfants (de moins de 18 ans) :**

- Après la chimiothérapie : 4 mg par voie orale, toutes les 8 heures.
  - Pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants de 4 à 18 ans, l'ondansétron par voie intraveineuse doit être administré 30 minutes avant la chimiothérapie.  
**Remarque : MYLAN-ONDANSETRON n'est disponible que sous forme de comprimés oraux. Une monographie de produit pour l'injection de chlorhydrate d'ondansétron doit être consultée.**

- **Chez les enfants (de moins de 4 ans) :**

MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants de moins de 4 ans.

- **Chez la personne âgée (65 ans et plus) :**

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de plus de 65 ans étaient similaires à celles MYLAN-ONDANSETRON (comprimés d'ondansétron) page 7 de 42 observées chez les adultes plus jeunes, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire de modifier les schémas posologiques dans cette population. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

**Prévention des nausées et vomissements causés par la radiothérapie**

*Avertissement : Pour réduire les risques cardiaques, suivre rigoureusement les directives d'administration décrites à la section [4.1 Considérations posologiques](#).*

- **Chez l'adulte :**

- 8 mg par voie orale, de 1 à 2 heures avant la séance de radiothérapie, suivi par 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures pendant au plus 5 jours.

- **Chez l'enfant (< 18 ans) :**

MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation dans cette population pédiatrique.

- **Chez la personne âgée (65 ans et plus) :**

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de plus de 65 ans étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire de modifier les schémas posologiques dans cette population. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

**Prévention des nausées et vomissements postopératoires**

- **Chez l'adulte :**

- 16 mg par voie orale administré 1 heure avant l'induction de l'anesthésie.

- **Chez l'enfant (< 18 ans) :**

MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation dans cette population pédiatrique.

- **Chez la personne âgée (65 ans et plus) :**

MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation chez la personne âgée.

#### **4.4 Administration**

Les comprimés MYLAN-ONDANSETRON doivent être avalés entiers avec du liquide.

## 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 aussi importantes que 252 mg, n'ont causé que des effets indésirables légers. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron; par conséquent, quand un surdosage est soupçonné, on doit administrer un traitement symptomatique et d'appoint au besoin.

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

Une « 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. Une hypotension (et un 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 vasovagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Des anomalies neuromusculaires, une instabilité autonome, de la somnolence et de brèves convulsions tonico-cloniques généralisées (qui se sont résorbées après l'administration d'une dose de benzodiazépine) ont été observées chez un nourrisson de 12 mois qui 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	Comprimés / 4 mg et 8 mg d'ondansétron base (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétine.



### **MYLAN-ONDANSETRON en comprimés de 4 mg :**

Comprimé pelliculé de forme oblongue et de couleur jaune portant d'un côté l'inscription « ON4 » et de l'autre la lettre « G » en relief. Chaque comprimé contient 4 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

Disponible en plaquettes unitaires alvéolées de 10 comprimés et en flacons de 30 et de 100 comprimés.

### **MYLAN-ONDANSETRON en comprimés de 8 mg :**

Comprimé pelliculé de forme oblongue et de couleur jaune portant d'un côté l'inscription « ON8 » et de l'autre la lettre « G » en relief. Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté).

Disponible en plaquettes unitaires alvéolées de 10 comprimés et en flacons de 30 et de 100 comprimés.

## **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

MYLAN-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) 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 ( $C_{max}$ ) d'ondansétron, laquelle est en grande partie déterminée par la voie d'administration, la dose et la vitesse de perfusion de l'ondansétron intraveineux. 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 médicinaux 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'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

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

- sexe féminin;
- 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 des artères coronaires :** L'ondansétron peut causer un vasospasme des artères coronaires et une ischémie myocardique, lesquels peuvent entraîner un infarctus du myocarde. Dans certains cas, les symptômes sont apparus immédiatement après la perfusion i.v., ou peu après la prise par voie orale, y compris après l'administration de faibles doses chez des patients n'ayant pas de maladie cardiovasculaire préexistante importante connue ni d'autres facteurs de risque. La prudence s'impose pendant et après l'administration d'ondansétron, et une surveillance étroite est recommandée chez les patients atteints d'une coronaropathie ischémique ou vasospastique connue ou soupçonnée ou d'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'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration

du médicament.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique et des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés chez les patients atteints de cancer inscrits aux essais cliniques. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Hépatique](#); et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#).

### **Immunitaire**

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ont manifesté des réactions encore plus marquées lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament appartenant à la même classe. L'administration d'un autre antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité même légère à ce type de médicament.

### **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-HT<sub>3</sub>, y compris chlorhydrate d'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 MYLAN-ONDANSETRON et un médicament influant sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et de majorer la dose (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

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

Avant d'entreprendre un traitement par MYLAN-ONDANSETRON 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 MYLAN-ONDANSETRON 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 Allaitement

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 regroupant 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. L'effet sur l'intervalle QTcF devrait être plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes, selon des données modélisées de la relation exposition-réponse. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

**Cardiovasculaire :**

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

**Système nerveux central :**

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

**Peau :**

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

**Troubles oculaires :**

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

**Hypersensibilité :**

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

**Réactions locales :**

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

**Métabolisme :**

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 jours-patients de traitement par ondansétron ont été effectués depuis le lancement international du produit. Les effets suivants ont été signalés spontanément durant la période postcommercialisation de 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 parfois sévères (par exemple, œdème de la glotte, stridor, laryngospasme et arrêt cardiorespiratoire) ont également été signalés.

### **Troubles cardiovasculaires :**

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

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

### **Troubles oculaires :**

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

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

### **Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques :**

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 principalement 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-HT<sub>3</sub>, y compris ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir [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 ces réactions bulleuses.

## **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 la CYP 3A4, de même que la CYP 2D6 et la CYP 1A2), et la clairance est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)). Les inducteurs de CYP 3A4 peuvent augmenter la clairance de l'ondansétron (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs de 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 de CYP 3A4 :** Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron, et qui devraient pouvoir pallier une hausse ou une baisse de l'activité enzymatique, les patients traités par des inducteurs de CYP 3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron.

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

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

- antiarythmiques de classe 1A (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- 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, halopéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine,



tacrolimus);

- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta2-adrénrgiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

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

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

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

**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-HT<sub>3</sub> 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 les plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

MYLAN-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, qui forment un des sous-types de récepteurs de la sérotonine. La manière précise dont il supprime les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie n'est pas connue.

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone chémoréceptrice réflexogène de l'area postrema, située dans le plancher du quatrième ventricule. Par conséquent, le pouvoir antiémétique de l'ondansétron s'expliquerait par son action antagoniste sur la sérotonine spécifiquement aux récepteurs 5-HT<sub>3</sub> situés sur les neurones des systèmes nerveux périphérique ou central, ou les deux.

Le 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-HT<sub>3</sub> sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. L'ondansétron agit vraisemblablement en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs 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-HT<sub>3</sub> directement dans l'area postrema suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (maléate de méthiothépine) et 5-HT<sub>2</sub> (kétansérine) n'ont aucun effet.

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

récepteurs D1 et D2, les récepteurs muscariniques, nicotiniques, les récepteurs GABAA et les récepteurs H1 et H2.

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

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.

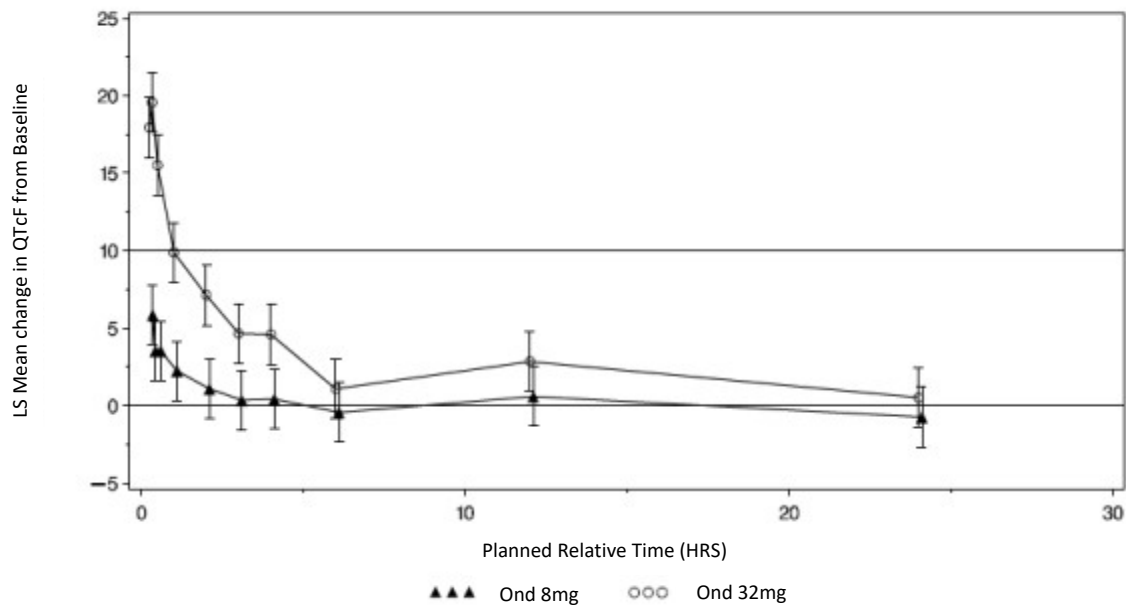
La perfusion i.v. de 1 mg ou de 5 mg d'ondansétron a eu tendance à augmenter le temps de transit du grêle, et des doses i.v. uniques de 10 mg d'ondansétron ont diminué la pression du sphincter inférieur de l'œsophage chez quelques sujets.

### **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 de perfusion est plus rapide que 15 minutes. Il ne faut pas administrer une dose intraveineuse d'ondansétron à 32 mg.

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

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



Une étude d'évaluation par ECG n'a pas été réalisée dans le cas de l'administration de chlorhydrate d'ondansétron par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg de chlorhydrate 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/m<sup>2</sup> 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

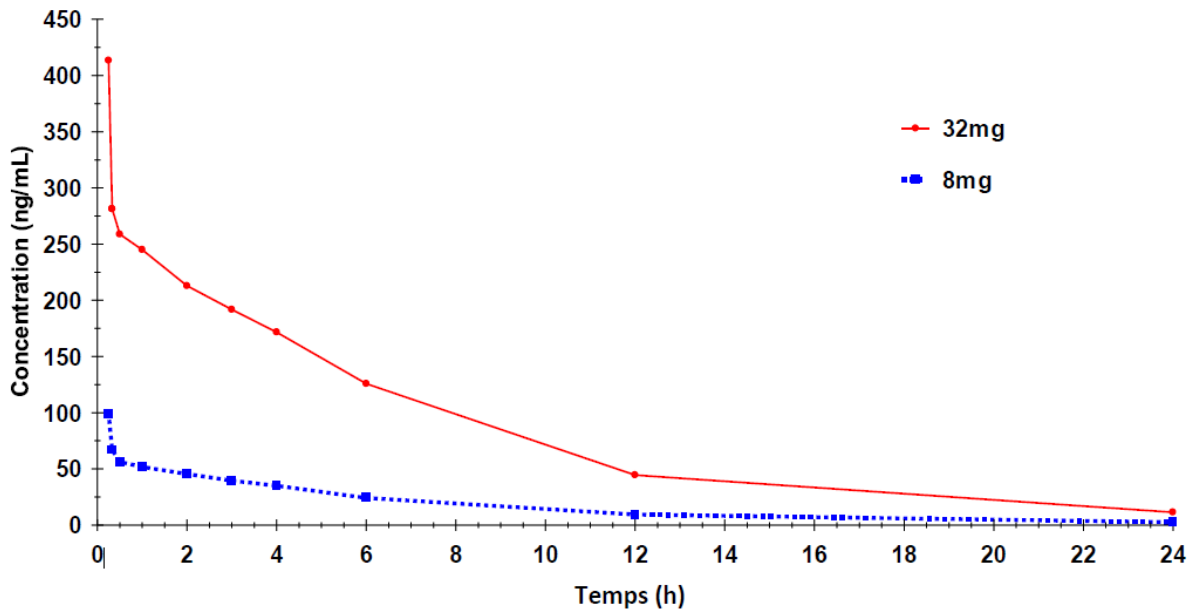
#### Absorption

- Administration par voie orale

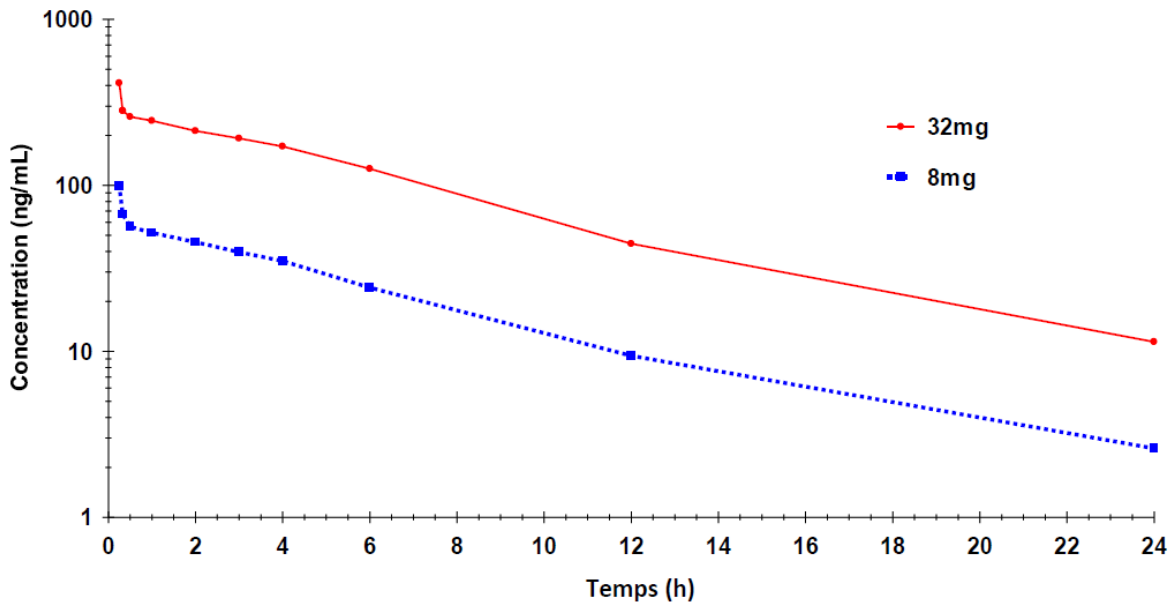
Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1 ½ heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. L'administration de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL.

Variations de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps après l'administration d'une dose de 8 mg et de 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 aussi [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pharmacocinétique non clinique](#).

## Métabolisme

Des études in vitro sur le métabolisme ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 humain, 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 de CYP 3A4 peuvent augmenter la clairance (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs de CYP 3A4](#)).

## Élimination

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

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

## Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

Les premières études de phase I regroupant des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée 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, Chez la personne âgée](#)).

Les données modélisées plus récentes sur les concentrations plasmatiques d'ondansétron et la réponse à l'exposition au médicament permettent de prévoir que l'effet sur l'intervalle QTcF

sera plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Chez la personne âgée](#)).

- **Polymorphisme génétique**

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

- **Insuffisance hépatique**

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

MYLAN-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) en comprimés doit être conservé à une température comprise entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière. Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

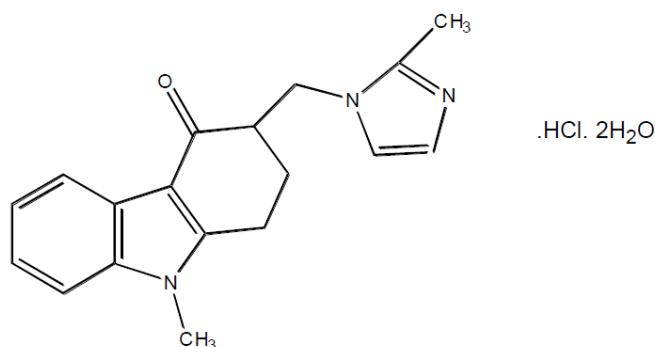
Nom propre : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$  (chlorhydrate dihydraté) 365,9 g/mol  
 $C_{18}H_{19}N_3O$  (base) 293,4 g/mol (base)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est une poudre dont la couleur varie du blanc au blanc cassé. Il est soluble en petite quantité dans l'eau et dans l'alcool, soluble dans le méthanol et légèrement soluble dans le dichlorométhane. Le point de fusion du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté se situe entre 180 et 184°C. Son pKa est de 7,4 et son pH se situe entre 4,6 et 5,0.

L'ondansétron est une poudre dont la couleur varie du blanc au blanc cassé. Il est soluble à un pH de 1,2 et pratiquement insoluble dans l'eau. Sa solubilité diminue à mesure que son pH augmente, variant de très légèrement soluble à un pH de 3,5 et de 4,5 à pratiquement insoluble à un pH de 8. Il est soluble dans le chloroforme et légèrement soluble dans l'acétonitrile et le méthanol.



## 14 ESSAIS CLINIQUES

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

Les données cliniques d'essais pour les indications pour lesquelles le médicament a été initialement approuvé ne sont pas disponibles.

### 14.2 Résultats de l'étude

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

<b>Tableau 2 : Prévention des vomissements causés par la chimiothérapie – réponse sur une période de 24 heures</b>		
Dose	Chlorhydrate d'ondansétron comprimés dihydratés*	Placebo*
	3 doses de 0,15 mg/kg	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.

<b>Tableau 3 : Prévention des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures*</b>			
	Traitement prophylactique par voie orale		
Dose	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	253	250	
Réponse au traitement :			
0 épisode d'émèse	126 (50 %)	79 (32 %)	< 0,001

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

<b>Tableau 4 : Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures*</b>			
<b>Traitement par voie orale</b>			
Dose	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 8 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Valeur de <i>p</i>
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  $\geq 80$  cm<sup>2</sup>.

\* Les patients ont reçu la première dose de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 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.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative ouverte, à dose unique et à répartition aléatoire, de type croisé avec inversion du traitement a été menée auprès de 24 volontaires de sexe masculin âgés de 21 à 55 ans, en santé et à jeun. Les produits administrés étaient des comprimés de MYLAN-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) dosés à 8 mg et des comprimés du produit de référence non canadien, Zofran®, dosés à 8 mg. Les données pharmacocinétiques sont présentées ci-dessous.

## SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Ondansétron (1 x 8 mg) D'après des données mesurées non corrigées pour tenir compte de la puissance d'action Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC <sub>T</sub> <sup>‡</sup> (ng.h/mL)	187,00 203,41 (53,26)	184,52 199,89 (50,75)	101,34	97,92 – 104,89
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	198,86 223,79 (69,70)	196,66 219,44 (64,87)	101,12	97,31 – 105,08
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26,55 27,70 (29,26)	25,16 26,33 (29,94)	105,49	100,09 – 111,19
T <sub>max</sub> <sup>€</sup> (h)	1,67 (35,04)	1,89 (38,15)		
T <sub>½</sub> <sup>€</sup> (h)	5,75 (29,35)	5,82 (27,00)		

\*Comprimé d'ondansétron dosé à 8 mg, fabriqué par Pharmathen S.A. (Grèce) pour Mylan Pharmaceuticals ULC (Canada).

<sup>†</sup>Zofran, fabriqué par GlaxoSmithKline (Grèce). Zofran a été acheté à l'extérieur du Canada.

<sup>€</sup>Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Pharmacodynamie non clinique

**Modèle de 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 5**

<b>Espèce</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
	<b>Voie orale</b>
Souris	10-30
Rat	100-150

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

- **Toxicité à long terme**

**Tableau 6 – Études de toxicité subaiguë**

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 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.

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

**Tableau 7 – 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 8 – 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.

### **Mutagenicité**

D'après les résultats des tests de mutagenicité 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 équivalentes 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 équivalentes 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 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. Zofran® comprimés, 4 mg et 8 mg, numéro de contrôle de soumission : 252778, Monographie de produit, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. 9 novembre 2021.



## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### **P<sup>r</sup>MYLAN-ONDANSETRON**

#### **Comprimés d'ondansétron**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MYLAN-ONDANSETRON** 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 de **MYLAN-ONDANSETRON**.

#### **Pour quoi MYLAN-ONDANSETRON est-il utilisé?**

##### **Enfants (4 à 17 ans) :**

MYLAN-ONDANSETRON est utilisé pour traiter les nausées et les vomissements durant certains types de chimiothérapie.

##### **Adultes (18 à 64 ans) :**

MYLAN-ONDANSETRON est utilisé :

- pour prévenir les nausées et les vomissements durant certains types de chimiothérapie et une radiothérapie; et
- pour prévenir les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

##### **Personnes âgées (65 ans et plus) :**

MYLAN-ONDANSETRON est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie et une radiothérapie.

#### **Comment MYLAN-ONDANSETRON agit-il?**

MYLAN-ONDANSETRON 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. On ignore de quelle façon MYLAN-ONDANSETRON agit, mais on croit qu'il aide à arrêter les effets de la sérotonine pour réduire les nausées et les vomissements.

## Quels sont les ingrédients dans MYLAN-ONDANSETRON?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

Ingrédients non médicamenteux : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétine.

## MYLAN-ONDANSETRON est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

## Ne prenez pas MYLAN-ONDANSETRON si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'ondansétron dihydraté, ou à l'un ou l'autre des ingrédients de MYLAN-ONDANSETRON;
- vous prenez de l'apomorphine (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson).

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

- avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à MYLAN-ONDANSETRON, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il est déconseillé d'utiliser MYLAN-ONDANSETRON pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. MYLAN-ONDANSETRON peut passer dans le lait maternel et être nocifs pour votre bébé;
- avez des problèmes de foie;
- avez des signes d'obstruction ou de blocage des intestins;
- avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou vasculaires, y compris si vous courez un risque accru d'avoir ces problèmes. Vous présentez des facteurs de risque si, entre autres, vous :
  - avez des membres de la famille qui ont ou ont eu des problèmes cardiaques ou vasculaires,
  - fumez,
  - faites de l'hypertension (« haute pression »),
  - avez des taux élevés de cholestérol,

- êtes diabétique ou
- avez un excès de poids.
- prenez des médicaments qui modifient les taux de sérotonine dans le corps (p. ex., médicaments sérotoninergiques et neuroleptiques). En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez un allongement de l'intervalle QT/QTc (un trouble du rythme cardiaque) ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- prenez des médicaments qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT/QTc ou un déséquilibre des taux d'électrolytes. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez de faibles taux de potassium, de magnésium ou de calcium.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Syndrome sérotoninergique :** MYLAN-ONDANSETRON peut causer un syndrome sérotoninergique, un trouble rare, mais potentiellement mortel. Ce syndrome peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez souffrir d'un syndrome sérotoninergique si vous prenez MYLAN-ONDANSETRON avec certains antidépresseurs ou certains antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les suivants :

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

**Ischémie myocardique (apport sanguin insuffisant au cœur) :** Le traitement par MYLAN-ONDANSETRON peut causer une ischémie myocardique, ce qui peut entraîner une crise cardiaque. Une ischémie myocardique peut survenir peu après l'administration de MYLAN-ONDANSETRON. Les symptômes sont entre autres une douleur, une pression ou une gêne soudaine dans la poitrine, une sensation d'évanouissement, de l'anxiété, un essoufflement, des battements de cœur irréguliers, des nausées et des sueurs abondantes soudaines. Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant et après l'administration de MYLAN-ONDANSETRON. Toutefois, si vous notez le moindre symptôme d'ischémie myocardique, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Ce dernier pourrait réduire votre dose ou arrêter votre traitement et vous recommander un autre traitement.

**Allongement de l'intervalle QT/QTc :** MYLAN-ONDANSETRON peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré au moyen d'un électrocardiogramme (ECG). Dans de rares cas, un allongement de l'intervalle

QT/QTc peut provoquer des changements du rythme cardiaque (p. ex., battements de cœur rapides, lents ou irréguliers), ce qui peut entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement ou la mort. Votre risque est plus élevé si vous avez une maladie cardiaque, prenez certains médicaments qui interagissent avec l'ondansétron, êtes une femme ou avez plus de 65 ans. Il est important de suivre les instructions de votre professionnel de la santé concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous présentez le moindre symptôme d'un possible problème de rythme cardiaque, vous devez consulter un médecin immédiatement.

**Réactions allergiques sévères :** MYLAN-ONDANSETRON peut causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent être les suivants : respiration sifflante, douleur soudaine dans la poitrine, serrement dans la poitrine, palpitations, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée, boursoufflures sur la peau ou urticaire. Si vous notez le moindre signe de réaction allergique sévère, **communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre professionnel de la santé vous dit de continuer le traitement.**

#### **Grossesse :**

- Si vous êtes enceinte, il existe pour votre bébé à naître des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Si vous pouvez devenir enceinte, vous devrez peut-être passer un test de grossesse avant de commencer votre traitement par MYLAN-ONDANSETRON.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par MYLAN-ONDANSETRON, et pendant au moins 2 jours après la fin de ce traitement. Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options en matière de méthodes contraceptives efficaces.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par MYLAN-ONDANSETRON, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

**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 qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MYLAN-ONDANSETRON :**

- médicaments appelés inducteurs de 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, dronédarone, flécaïnide et propafénone);

- médicaments appelés antiémétiques, utilisés pour traiter les vomissements et les nausées (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 appelés antipsychotiques, utilisés pour traiter la psychose ou la schizophrénie (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol et ziprasidone);
- médicaments appelés antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, amitriptyline, imipramine et maprotiline);
- médicaments appelés opioïdes, utilisés pour traiter la douleur (p. ex., méthadone et tramadol);
- médicaments appelés antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télicycline, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine);
- médicaments appelés antipaludéens, utilisés pour traiter la malaria (p. ex., quinine et chloroquine);
- médicaments appelés antifongiques azolés, utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., vorinostat);
- médicaments appelés agonistes des récepteurs bêta2-adrénrgiques (p. ex., salmétérol et formotérol);
- médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes (p. ex., diurétiques, laxatifs, agents de lavement intestinal, amphotéricine B et corticostéroïdes à fortes doses);
- médicament appelé apomorphine, utilisé pour traiter la maladie de Parkinson;
- médicaments appelés agents sérotoninergiques, qui peuvent modifier le taux de 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, dextrométhorphanne, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pertazocine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO], linézolide et bleu de méthylène).

En cas de doute sur l'un ou l'autre des médicaments que vous prenez, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

#### **Comment prendre MYLAN-ONDANSETRON :**

- 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.

#### **Pour les comprimés MYLAN-ONDANSETRON :**

- Les comprimés MYLAN-ONDANSETRON doivent être avalés entiers avec du liquide.

#### **Dose habituelle :**

Prenez MYLAN-ONDANSETRON exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la durée d'utilisation de MYLAN-ONDANSETRON qui conviennent pour vous. Votre dose dépendra du trouble que vous présentez, de votre âge, de votre état de santé actuel et de certains autres médicaments que vous pourriez prendre. Votre professionnel de la santé surveillera votre état tout au long de votre traitement et pourrait interrompre celui-ci, en réduire la dose ou l'arrêter complètement.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYLAN-ONDANSETRON, 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 le professionnel de la santé vous le demande.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-ONDANSETRON?**

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

Voici certains effets secondaires possibles :

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

Si tel est le cas, il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais prévenez votre professionnel de la santé au moment 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.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Problèmes cardiaques</b> (troubles touchant le muscle, les valves ou le rythme du cœur) : douleur ou gêne dans la poitrine, hypertension, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou évanouissement			✓
<b>Convulsions</b> : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables, troubles visuels (p. ex., vision brouillée)			✓
<b>Troubles du mouvement (y compris dyskinésie)</b> : perte de l'équilibre, de la coordination du langage ou des mouvements des membres, spasmes musculaires, difficulté à marcher, tremblements, roulement des yeux vers le haut ou rigidité musculaire anormale			✓
<b>RARE</b>			
Problèmes de la vue, tels que vision brouillée		✓	
<b>Réaction allergique sévère immédiate</b> : enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruption cutanée, urticaire ou			✓

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	
accélération de la fréquence cardiaque			
<b>Syndrome sérotoninergique :</b> réaction pouvant causer des sensations d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, des sueurs abondantes, une température élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			✓
<b>Problèmes de foie :</b> jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urine anormalement foncée et selles anormalement pâles, douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, fatigue inhabituelle, nausées ou vomissements			✓
<b>Hypokaliémie</b> (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement			✓
<b>Allongement de l'intervalle QT</b> (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions			✓



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	
<b>Hypotension</b> (« basse pression ») : étourdissements, évanouissement, sensation de vertige, vision brouillée, nausées ou vomissements			✓
<b>Ischémie myocardique</b> (apport insuffisant de sang au cœur, ce qui peut entraîner une crise cardiaque) : douleur, pression ou gêne soudaines dans la poitrine, sensation d'évanouissement, anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausées ou sueurs abondantes soudaines			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
Problèmes de la vue, tels que cécité passagère		✓	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique</b> (réactions cutanées sévères) : rougeur, formation de cloques ou desquamation touchant la peau et/ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou gonflement des ganglions			✓

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 :

Les **comprimés MYLAN-ONDANSETRON** doivent être conservés à une température inférieure à 30 °C.

Gardez votre médicament en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants, car il peut leur être nuisible.

## Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-ONDANSETRON :

- 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 sur le médicament pour le patient. 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.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC

Dernière révision : 14 septembre 2022