

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

**PrAPO-ONDANSETRON**

Solution orale d'ondansétron

Solution orale : 4 mg/5 mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), pour la voie orale

USP

Antiémétiques  
Antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>  
Code ATC : A04AA01

Apotex Inc  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date de l'homologation initiale :  
16 février 2007

Date de révision :  
9 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261676

**RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE**

1 INDICATIONS, Adultes	09/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires	09/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	07/2021

**Table des matières**

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>Table 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>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
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
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	13
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>15</b>

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-herbe médicinale.....	17
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire.....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>17</b>
10.1	Mode d'action.....	17
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique.....	20
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>23</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>24</b>
14.1	Méthodologie et aspects démographiques des études.....	24
14.2	Résultats des études.....	25
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	26
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>27</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>31</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>32</b>

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

### 1 INDICATIONS

#### Adultes (de 18 à 64 ans)

APO-ONDANSETRON (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est indiqué :

- pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie et à la radiothérapie légèrement et modérément émétogènes;
- pour le maintien de l'effet antiémétique après l'administration de doses par voie intraveineuse d'ondansétron pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie fortement émétogène, y compris le 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)** : APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de moins de 4 ans.

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

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

##### Prévention des nausées et vomissements postopératoires

APO-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 ([4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie, Chez la personne âgée](#); [7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil 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; APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population gériatrique.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- APO-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 la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- 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 : Apotex Inc. commercialise uniquement le produit APO-ONDANSETRON sous forme de solution orale. Lors de l'utilisation de l'ondansétron pour injection, la monographie de produit du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection devrait être consultée.**

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

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 par voie intraveineuse, et devraient être plus marqués lorsque la vitesse de perfusion est élevée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil 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 du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 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<sub>max</sub>] plus faible).

### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

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

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

#### Maintien de l'antiémèse après l'administration de doses par voie intraveineuse d'ondansétron pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie fortement émétogène

- **Adultes :**

Pour le maintien de l'antiémèse établie par l'ondansétron intraveineux :

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

- **Enfants (< 18 ans) :**

- APO-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](#).*

- **Adultes :**

- 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la chimiothérapie, suivis de 8 mg par voie orale, deux fois par jour pendant 5 jours au maximum.

- **Pédiatrie (4 à < 18 ans) :**

- Après une chimiothérapie : 4 mg par voie orale toutes les 8 heures.
  - Pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants âgés de 4 à 18 ans, l'ondansétron intraveineux doit être administré 30 minutes avant la chimiothérapie.

**Remarque : APO-ONDANSETRON n'est offert que sous forme de**

**comprimés ou de solution orale. Consulter la monographie du chlorhydrate d'ondansétron pour injection.**

- **Enfants (< 4 ans) :**  
APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants de moins de 4 ans.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**  
L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de plus de 65 ans étaient semblables 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 consécutifs à 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, administrés 1 à 2 heures avant la radiothérapie, suivis de 8 mg par voie orale, administrés toutes les 8 heures, pendant un maximum de 5 jours après un traitement.
- **Chez l'enfant (< 18 ans) :**  
APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population pédiatrique.
- **Chez la personne âgée (≥ 65 ans) :**  
L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de plus de 65 ans étaient semblables 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 :**

- **Adultes :**
  - 16 mg par voie orale, administrés 1 heure avant l'induction de l'anesthésie.
- **Enfants (< 18 ans) :**  
APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**  
APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les personnes âgées.

## 5 SURDOSAGE

À ce jour, il existe peu de données sur le surdosage par l'ondansétron. Des doses uniques de 84 mg et de 145 mg, et même des doses quotidiennes supérieures à 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 surdosage par l'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 par voie intraveineuse 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 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 PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1. Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Solution orale/ 4 mg/5 mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté).	Acide citrique, arôme de fraises, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté, eau purifiée et hydroxyéthylcellulose. APO-ONDANSETRON en solution orale est édulcoré avec du fructose.



APO-ONDANSETRON en solution orale est un liquide limpide, incolore à jaune clair, contenant 4 mg/5 mL d'ondansétron présenté sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

APO-ONDANSETRON à 4 mg/5 mL (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est offert en bouteilles de 50 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

APO-ONDANSETRON ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

### Appareil cardiovasculaire

**Allongement de l'intervalle QTc :** 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 polymorphe. En général, le risque de torsade de pointes augmente avec l'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc produit par le médicament. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou se manifester chez le patient sous forme d'étourdissements, de palpitations, de syncope ou de crises convulsives. Si elle persiste, la torsade de pointes peut progresser jusqu'à la fibrillation ventriculaire et la mort subite d'origine cardiaque.

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 présenter 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'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 générale, citons entre autres les suivants :

- sexe féminin;
- âge de 65 ans ou plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc au départ;

- présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;
- antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque avant 50 ans;
- cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmie (en particulier arythmies ventriculaires, fibrillation auriculaire ou récent rétablissement du rythme après une fibrillation auriculaire);
- bradycardie (< 50 battements par minute);
- événements neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- carences nutritionnelles (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète;
- 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.

### **Appareil gastro-intestinal**

Comme nous savons que l'ondansétron augmente le transit colique, les patients présentant des signes d'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du médicament.

### **Fonction 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 à des essais cliniques. Voir [8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [8.5 Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation](#).

### **Système 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.

### **Fonction 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 l'ondansétron, lorsque ces agents ont été 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 APO-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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Santé reproductive : risques pour les femmes et les hommes**

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

Avant d'entreprendre un traitement par APO-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 APO-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 n'est pas recommandée pendant la grossesse. 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 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 au cours des essais cliniques

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

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

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

#### Appareil cardiovasculaire :

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

#### 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 de l'œil :**

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

**Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Des augmentations transitoires des taux d'ALT et d'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. Certains rapports font état de cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des patients atteints d'un cancer ayant reçu des médicaments concomitants, y compris des produits et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. La cause 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 point d'injection.

**Métabolisme :**

Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

**Divers :**

Des rapports ont fait état de douleurs abdominales, de faiblesse et de xérostomie.

**8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

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

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

**Troubles immunitaires :**

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

**Troubles cardiovasculaires :**

Il y a eu de rares cas (< 0,01 %) d'infarctus du myocarde, d'ischémie myocardique, d'angor, de

douleur thoracique avec ou sans sous-décalage du segment ST, d'arythmies (y compris la tachycardie ventriculaire ou supraventriculaire, les 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 par voie intraveineuse de l'ondansétron, des anomalies transitoires à 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, Appareil cardiovasculaire](#)).

#### **Troubles de l'œil :**

Des cas très rares de cécité transitoire ont été rapportés à la suite du traitement par l'ondansétron, généralement avec le schéma posologique recommandé et principalement durant l'administration par voie 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 de l'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.

#### **Fonction 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 principalement pendant ou après la perfusion intraveineuse 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 l'ondansétron, lorsqu'ils ont été administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction 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 la carbamazépine ou 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 l'ondansétron et de 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 un allongement de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes comprennent, sans s'y limiter, les exemples de la liste ci-dessous. Certains éléments, mais pas nécessairement tous les éléments, des classes chimiques/pharmacologiques énumérées ont été associés à un allongement de l'intervalle QTc ou à des torsades de pointes :

- les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide, disopyramide);
- les antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- les antiarythmiques de classe 1C (p. ex. flécaïnide, propafénone);
- les antiémétiques (p. ex. dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- les inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- les antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);
- les antidépresseurs (p. ex. citalopram, fluoxétine, venlafaxine), les antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- les opioïdes (p. ex. méthadone);
- la dompéridone;
- les macrolides et antibiotiques analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- les quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- les antipaludiques (p. ex. quinine, chloroquine);
- les antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- les inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex. vorinostat);
- les stimulants bêta2-adrénérgiques (p. ex. salmétérol, formotérol).

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

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

Il ne s'agit pas là d'une liste exhaustive des médicaments qui peuvent interagir avec l'ondansétron. Il convient de consulter les sources d'information actuelles sur les médicaments nouvellement approuvés qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, ainsi que sur d'autres médicaments plus anciens chez 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).

**Agents 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, Fonction neurologique](#)).

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate d'ondansétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, qui sont 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, ce 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 chimioréceptrice 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 H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>.

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 temps de transit de l'intestin grêle et la motilité œsophagienne.

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

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

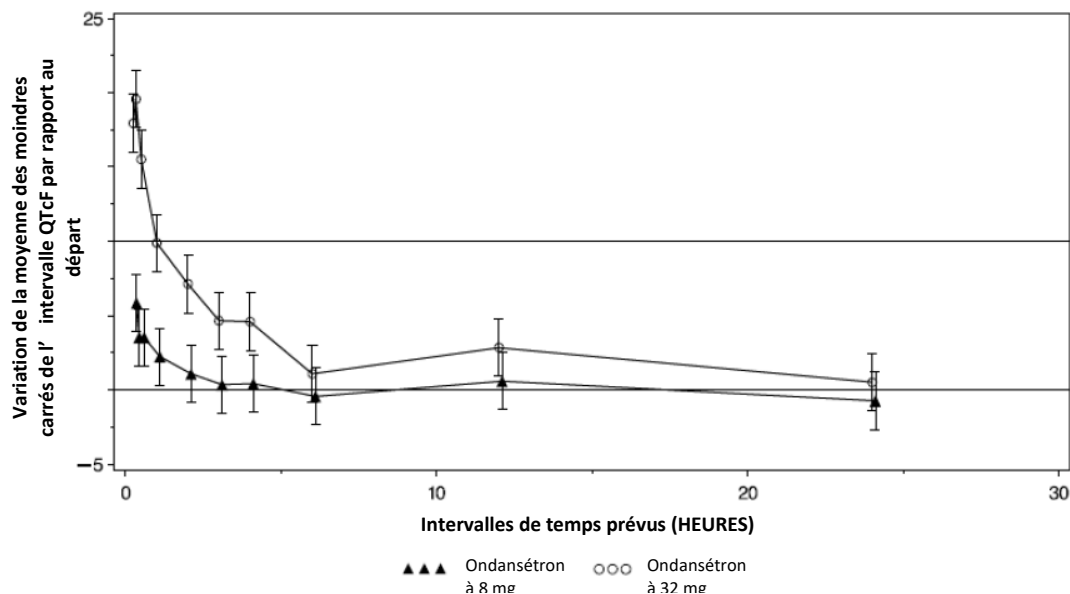
### Électrocardiographie

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 bonne santé. L'ondansétron a été évalué à raison de 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'ampleur de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grande si la durée de la perfusion est supérieure à 15 minutes. Il ne faut pas administrer une dose intraveineuse d'ondansétron de 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 avec l'ondansétron administré 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/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

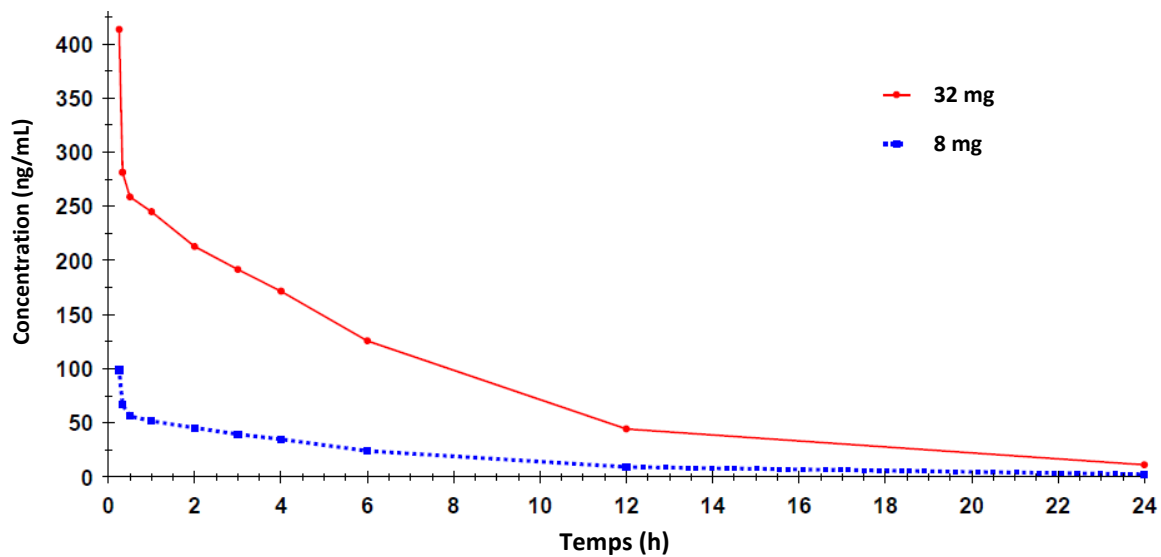
- Administration orale

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1,5 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.

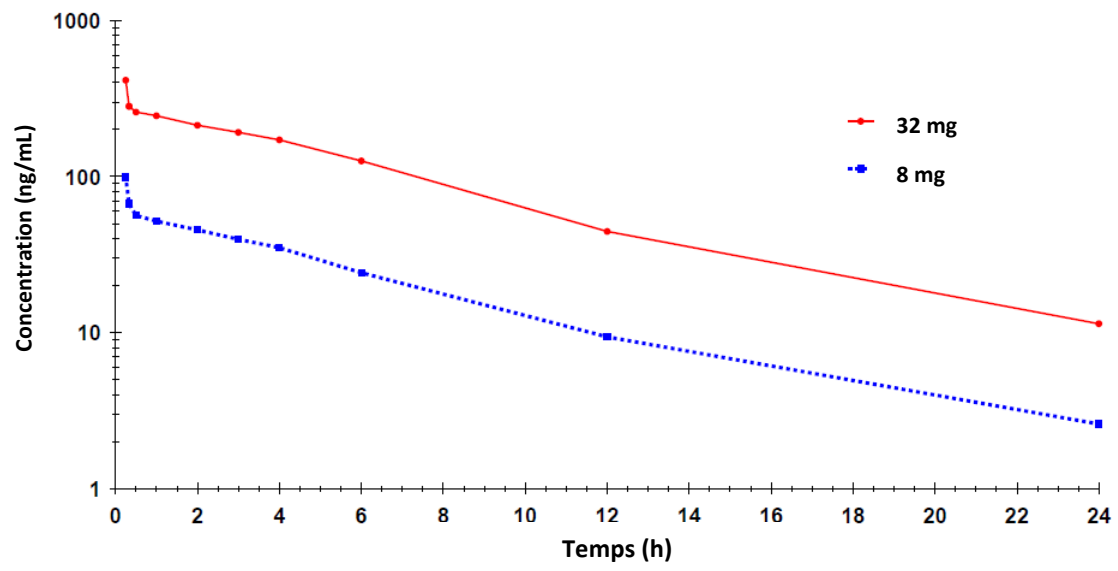
Variations de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg :

#### Courbe des concentrations plasmatiques moyennes en fonction du temps obtenues avec des doses i.v. d'ondansétron 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 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 intraveineuse, 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 dérivés glucuroconjugés (45 %), les dérivés sulfoconjugés (20 %) et les dérivés hydroxylés (10 %).*

Après administration d'une dose par voie orale ou intraveineuse de 8 mg, 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 particulières et états pathologiques

- **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 atteints d'un cancer 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 modification 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 modification 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 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 administrée 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 ÉLIMINATION**

Conserver APO-ONDANSETRON en solution orale à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, et à l'abri de la lumière. Conserver le produit en position verticale. Ne pas réfrigérer le produit. Garder le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

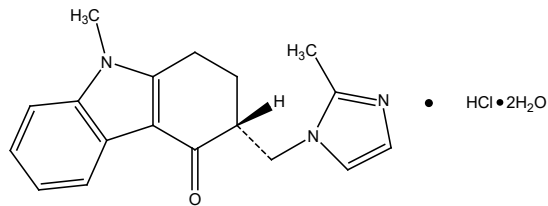
Nom propre : chlorhydrate d'ondansétron, USP

Nom(s) chimique(s) :

- 1) Chlorhydrate de ( $\pm$ )-1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-*H*-imidazol-1-yl) méthyl]-4*H*-carbazol-4-one dihydraté
- 2) Chlorhydrate de ( $\pm$ )-2,3-dihydro-9-méthyl-3-(2-méthylimidazol-1-yl)méthyl-carbazol-4(1*H*)-one dihydraté
- 3) Chlorhydrate de (3*RS*)-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,2,3, 9-tétrahydro-4*H*-carbazol-4-one dihydraté (Pharmacopée européenne)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl_2 \cdot H_2O$ ; 365,86 g/mol

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : Peu soluble dans l'eau et l'alcool, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'alcool isopropylique et dans le dichlorométhane, très légèrement soluble dans l'acétone, le chloroforme et l'acétate d'éthyle.

pH : 4,5-4,6

pKa : 7,4

Point de fusion : 178,5 °C-179,5 °C

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Méthodologie et aspects démographiques des études

Les données des essais cliniques sur lesquelles on s'est appuyé pour l'autorisation de l'indication initiale ne sont pas disponibles.



## 14.2 Résultats des études

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

<b>Tableau 2 : Prévention des vomissements causés par la chimiothérapie – réponse sur une période de 24 heures</b>					
Dose	Ondansétron* 3 doses de 0,15 mg/kg	Placebo* 3 doses de placebo	Ondansétron 8 mg par voie i.v. + 1 mg/h, 24 heures	Ondansétron 8 mg par voie i.v.	Ondansétron 32 mg par voie i.v.
Nombre de patients	14	14	168	152	173
Réponse au traitement					
0 épisode d'émèse	2 (14 %)	0 (0 %)	92 (55 %)	82 (54 %)	97 (56 %)
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<sup>+</sup></b>						
Dose	Traitement prophylactique par voie orale			Traitement prophylactique par voie i.v.		
	Ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur p	Ondansétron 4 mg par voie i.v.	Placebo	Valeur p
Nombre de patients	253	250		136	139	
Réponse au traitement						
0 épisode d'émèse	126 (50 %)	79 (32 %)	< 0,001	103 (76 %)	62 (46 %)	< 0,001

<sup>+</sup> 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.

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

<sup>Δ</sup> 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.

<b>Tableau 5 : Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures*</b>			
Dose	Traitement oral		
	Ondansetron 8 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Valeur p
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement 0 épisode d'émèse	37 (97 %)	20 (45 %)	< 0,001

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

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

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée et à répartition aléatoire a été menée chez des volontaires adultes de sexe masculin, en bonne santé et à jeun afin d'évaluer la biodisponibilité relative d'une seule dose orale de 8 mg (10 mL x 4 mg/5 mL) d'APO-ONDANSETRON et de Zofran<sup>MD</sup> en solution buvable. La biodisponibilité a été comparée chez les 18 sujets ayant terminé l'étude. Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés ci-dessous :

## RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Ondansétron (10 mL x 4 mg/5 mL de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'essai <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	256,70 271,90 (33)	257,35 276,02 (34)	99,7	94,9-104,9
ASC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	275,01 291,92 (34)	275,92 297,82 (36)	99,7	94,6-105,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	33,12 34,94 (32)	33,27 35,38 (33)	99,5	92,8-106,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,74 (32)	1,88 (31)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	6,07 (13)	6,07 (16)		

<sup>1</sup> Apo-Ondansetron (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) en solution buvable à 4 mg/5 mL (Apotex Inc.).

<sup>2</sup> Zofran<sup>MD</sup> (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) en solution buvable à 4 mg/5 mL (GlaxoSmithKline, États-Unis).

<sup>3</sup> Exprimés 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'accélération de la 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 à des doses intraveineuses atteignant 3 mg/kg n'a que peu d'effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou l'ECG.

**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 intraveineuse 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 intraveineuse et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose sur une fourchette 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 glucuroconjugaison 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 DL<sub>50</sub> 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 6 :**

Espèce	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
	Orale	Intraveineuse
Souris	10 à 30	1,0-2,5
Rat	100-150	15-20

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

- **Toxicité à long terme**

**Tableau 7 – Études de toxicité subaiguë**

Espèce	Voie d'administration	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 à 25	5 semaines	Des réactions cliniques transitoires après l'administration ont été associées à des comportements dépressifs se manifestant aux plus fortes doses utilisées.
	i.v.	2 à 8	5 semaines	

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez le rat qui n'avait pas 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 intraveineuse 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 8 – 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 9 – Études sur le pouvoir carcinogène

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

Aucun signe d'effet tumorigène attribuable à l'ondansétron n'a été décelé dans aucun tissu.

### 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 est 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 intraveineuse (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 prélevé simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides (à des doses équivalant à environ 6 fois la dose maximale administrée par voie orale chez l'humain, 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 PRODUIT DE RÉFÉRENCE**

1. ZOFTRAN, solution orale, 4 mg/5 mL, numéro de contrôle de la présentation : 252778, monographie de produit, Novartis Pharma 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

#### **Pr APO-ONDANSETRON**

#### **Solution orale d'ondansétron**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **APO-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 d'**APO-ONDANSETRON**.

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

##### **Enfants (de 4 à 17 ans) :**

APO-ONDANSETRON est utilisé pour traiter les nausées et les vomissements pendant certains types de chimiothérapie.

##### **Adultes (de 18 à 64 ans) :**

APO-ONDANSETRON est utilisé :

- pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements pendant certains types de chimiothérapie et de radiothérapie, et
- pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements après une intervention.

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

APO-ONDANSETRON est utilisé pour la prévention des nausées et des vomissements pendant la chimiothérapie et la radiothérapie.

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

APO-ONDANSETRON est un médicament appelé antiémétique. Les traitements tels que la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses sont associés à la libération d'une substance naturelle (sérotonine). La libération de la sérotonine peut vous rendre nauséux et vous faire vomir. La manière dont APO-ONDANSETRON agit est inconnue, mais ce médicament est censé contribuer à arrêter les effets de la sérotonine pour réduire les effets des nausées et des vomissements.

#### **Quels sont les ingrédients dans APO-ONDANSETRON?**

Ingrédient médicinal : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Ingrédients non médicinaux : acide citrique, arôme de fraises, benzoate de sodium, citrate de



sodium dihydraté, eau purifiée et hydroxyéthylcellulose. APO-ONDANSETRON est édulcoré avec du fructose.

**APO-ONDANSETRON est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Solution orale : 4 mg/5 mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

**Ne prenez pas APO-ONDANSETRON si :**

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'ondansétron dihydraté ou à tout autre ingrédient d'APO-ONDANSETRON;
- vous prenez un médicament appelé apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-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 si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à APO-ONDANSETRON, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir. Il est déconseillé d'utiliser APO-ONDANSETRON pendant la grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. APO-ONDANSETRON peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous présentez des signes d'obstruction ou d'occlusion intestinale;
- vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou de vaisseaux sanguins, y compris si vous présentez un risque accru de présenter ces problèmes. Les facteurs de risque incluent entre autres si :
  - vous avez des membres de votre famille qui ont ou ont eu des problèmes cardiaques ou de vaisseaux sanguins;
  - vous fumez;
  - vous avez une tension artérielle élevée;
  - vous avez un taux de cholestérol élevé;
  - vous êtes diabétique; ou
  - vous avez un surplus de poids.
- vous prenez des médicaments qui influent sur la sérotonine dans votre organisme (p. ex., médicaments sérotoninergiques et neuroleptiques). En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé;
- 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;
- vous prenez des médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT/QTc ou des déséquilibres électrolytiques. En cas de doute, consultez

votre professionnel de la santé;

- vous avez un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium dans le sang.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

**Syndrome sérotoninergique :** APO-ONDANSETRON peut causer un syndrome sérotoninergique, une réaction 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. Si vous prenez APO-ONDANSETRON avec certains antidépresseurs ou médicaments contre la migraine, vous pourriez développer un syndrome sérotoninergique.

#### **Voici certains des symptômes du syndrome sérotoninergique :**

- Fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées et vomissements
- Tremblements, secousses, contractions ou raideurs, réflexes exagérés et perte de coordination
- Battement cardiaque rapide et variations de la tension artérielle
- Confusion, agitation, instabilité psychomotrice, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma

**Ischémie myocardique (manque de circulation sanguine vers le cœur) :** le traitement par APO-ONDANSETRON peut causer une ischémie myocardique pouvant entraîner une crise cardiaque. Cela peut se produire peu de temps après l'administration d'APO-ONDANSETRON. Certains des symptômes de l'ischémie myocardique peuvent comprendre : douleur, pression ou inconfort soudain(e) à la poitrine, sensation d'évanouissement, sensation d'anxiété, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, nausées et transpiration soudaine et abondante. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pendant et après l'administration d'APO-ONDANSETRON. Toutefois, si vous remarquez des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique, mentionnez-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Il pourrait réduire la dose ou arrêter votre traitement et recommander un autre traitement.

**Allongement de l'intervalle QT/QTc :** APO-ONDANSETRON peut influencer sur l'activité électrique de votre cœur appelée allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG). Dans de rares cas, un allongement de l'intervalle QT/QTc peut modifier votre rythme cardiaque (p. ex., battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers). Cette condition peut entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements cardiaques rapides, intenses ou irréguliers), des évanouissements ou la mort. Vous présentez un risque plus élevé si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, si vous prenez certains médicaments pouvant causer des interactions, si vous êtes une femme ou si vous avez plus de 65 ans. Il est très important que vous suiviez les directives de votre professionnel de la santé en ce qui a trait à la posologie ou à tout test particulier. Si vous présentez un symptôme quelconque lié à un trouble du rythme cardiaque, vous devez consulter immédiatement un médecin.

**Réactions allergiques graves :** APO-ONDANSETRON peut causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent comprendre : respiration sifflante, douleur soudaine à la poitrine, serrement de poitrine, palpitations, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, ou encore éruption cutanée, boursoufflures sur le corps

ou urticaire. Si vous remarquez des signes de réaction allergique grave, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Ne prenez pas d'autres médicaments à moins que votre professionnel de la santé vous dise de le faire.

**Grossesse :**

- Si vous êtes enceinte, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé de certains risques particuliers pour le bébé à naître.
- Si vous êtes apte à procréer, vous pourriez être appelée à passer un test de grossesse avant de commencer votre traitement par APO-ONDANSETRON.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant que vous prenez APO-ONDANSETRON et pendant au moins 2 jours après la fin de celui-ci. Renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur les méthodes de contraception efficaces.
- Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez APO-ONDANSETRON, indiquez-le immédiatement à votre médecin.

**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 alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec APO-ONDANSETRON :**

- Médicaments appelés inducteurs du CYP 3A4 (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et rifampicine);
- Médicaments utilisés pour traiter les 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 ou 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 appelées antibiotiques (p. ex., érythromycine, clarithromycine, téliclithromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine);
- Médicaments utilisés pour traiter la malaria appelés antipaludiques (p. ex., quinine et chloroquine);
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques appelées antifongiques de type « azole » (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole);

- Médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., volinostat);
- Médicaments appelés agonistes des récepteurs bêta 2-adrénergiques (p. ex., salmétérol et formotérol);
- Médicaments pouvant influencer sur 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 appelée apomorphine;
- Médicaments appelés sérotoninergiques qui peuvent affecter la sérotonine dans l'organisme (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).

Si vous n'êtes pas certain des médicaments que vous prenez, consultez votre professionnel de la santé.

#### **Comment prendre APO-ONDANSETRON :**

- L'étiquette apposée sur le contenant de votre médicament devrait vous indiquer la fréquence à laquelle vous devez prendre votre médicament et le nombre de doses que vous devez prendre chaque fois. Si ce n'est pas le cas ou si vous n'êtes pas certain, consultez votre professionnel de la santé.
- **Ne prenez pas** une dose plus forte ou ne prenez pas votre médicament plus souvent que votre professionnel de la santé 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.

#### **Dose habituelle :**

Prenez toujours APO-ONDANSETRON exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il déterminera la dose et la durée de votre traitement par APO-ONDANSETRON. La dose dépendra de votre maladie, de votre âge, de votre état de santé actuel et des autres médicaments que vous prenez. Votre professionnel de la santé peut surveiller votre état de santé tout au long de votre traitement et pourrait réduire votre dose, ou interrompre ou arrêter le traitement.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-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 s'il vous le demande.

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

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

*Autres effets secondaires possibles :*

- Sensation de bouffées vasomotrices ou de chaleur
- Hoquet

Si tel est le cas, il n'est pas nécessaire de cesser de prendre votre médicament, mais prévenez votre médecin 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 FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes cardiaques</b> (troubles affectant le muscle, les valvules ou le rythme cardiaque) : douleur à la poitrine, gêne à la poitrine, tension artérielle élevée, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou évanouissement.			✓
<b>Convulsions</b> : perte de conscience avec tremblements incontrôlables, troubles visuels (p. ex., vision brouillée).			✓

<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>Troubles du mouvement</b> (y compris dyskinésie) : perte de coordination ou d'équilibre, mouvements d'élocution ou des membres, spasmes musculaires, difficulté à marcher, tremblements, roulement des yeux vers le haut ou rigidité musculaire anormale.			✓
<b>Rare</b>			
Problèmes oculaires, comme une vision brouillée.		✓	
<b>Réaction allergique immédiate</b> : enflure de la bouche, de la gorge, difficultés respiratoires, éruption cutanée, urticaire et pouls rapide.			✓
<b>Toxicité sérotoninergique</b> : une réaction qui peut causer des sentiments d'agitation ou d'instabilité psychomotrice, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une transpiration abondante, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire.			✓

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>Problèmes de foie :</b> jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urine foncée inhabituelle et selles pâles, douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de l'abdomen, fatigue inhabituelle, nausées ou vomissements.			✓
<b>Hypokaliémie</b> (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements cardiaques sautés ou palpitations, fatigue, picotements ou engourdissement.			✓
<b>Allongement de l'intervalle QT</b> (un trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions.			✓
<b>Hypotension</b> (faible tension artérielle) : étourdissements, perte de conscience, sensation de tête légère, vision brouillée, nausées ou vomissements.			✓

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>Ischémie myocardique</b> (manque de circulation sanguine vers le cœur qui peut entraîner une crise cardiaque) : douleur, pression ou inconfort soudain(e) à la poitrine, sensation d'évanouissement, sensation d'anxiété, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, nausées ou transpiration soudaine et abondante.			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
Problèmes oculaires comme la cécité passagère.		✓	
<b>Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et épidermolyse bulleuse toxique (<i>toxic epidermal necrolysis</i>, TEN)</b> (réactions cutanées graves) : rougeur, ampoules 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, douleurs corporelles ou enflure des glandes.			✓

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 la poste ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 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 :

Conservez APO-ONDANSETRON à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, et à l'abri de la lumière. Gardez le produit en position verticale. Ne réfrigérez pas le produit.

Conservez votre médicament en sécurité, hors de la portée et de la vue des enfants. Il pourrait causer des effets néfastes chez un enfant.

### Pour en savoir davantage au sujet d'APO-ONDANSETRON :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie 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>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou peut-être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 9 septembre 2022