

e150629

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr} **ONDANSETRON OMEGA**

Ondansétron injectable

Solution pour injection, 2 mg/mL d'ondansétron
(sous forme chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), intraveineuse

Standard Omega

Antiémétique (Antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Code ATC A04AA01

Laboratoires Oméga Limitée
11 177 Hamon Street
Montréal, Québec
H3M 3E4

Date d'approbation initiale :
19 avril 2006

Date de révision :
08 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271498

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	08/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	08/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	08/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	15

7.1.1	Femmes enceintes	15
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	15
7.1.3	Enfants.....	15
7.1.4	Personnes âgées.....	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-comportement	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	21
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	21
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacodynamie	21
10.3	Pharmacocinétique	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	28
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	28
14	ETUDES CLINIQUES.....	29
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude.....	29
14.2	Résultats de l'étude	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
17	SUPPORTING PRODUCT MONOGRAPHS.....	34
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes (18 à 64 ans)

Ondansétron Omega (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est indiqué :

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

1.1 Enfants

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie hautement émétogène (p. ex., le cisplatine)

- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie moins émétogène

- **Enfants (4 à 12 ans)** : L'utilisation de l'ondansétron, par voie intraveineuse, s'est révélée efficace et bien tolérée chez les enfants de 4 à 12 ans. (Voir [4.2 Dose recommandée et modifications posologiques](#)).
- **Enfants (< 4 ans)** : Ondansétron Omega n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de moins de 4 ans.

Prévention et traitement des nausées et des vomissements postopératoires

- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie émétogène

L'efficacité et la tolérabilité de 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 et traitement des nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'emploi l'Ondansétron par voie intraveineuse pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires est limitée; Ondansétron Omega n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Ondansétron Omega (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

Inspecter visuellement les solutions administrées par voie intraveineuse et les jeter si elles contiennent des particules ou si elles ont changé de couleur. Voir [4.4 Administration](#).

La clairance de Ondansétron Omega 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, et peut être donnée en une seule dose intraveineuse. 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 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 :

- Suivre rigoureusement les instructions de dosage
- Utiliser la dose minimale efficace.
- Envisager l'utilisation de formulations orales d'ondansétron (concentration maximale [C_{max}] plus faible). **Remarque : Ondansétron Omega est disponible uniquement sous forme de solution injectable.**
- **Perfuser lentement**, sur une période d'au moins 15 minutes.
- La dose i.v. maximale est de 16 mg (adultes).
- **Envisager une surveillance de l'ECG** lorsque des patients âgés sont traités par une dose i.v. de 16 mg. Il existe un risque accru de léger allongement de l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes.
- **Diluer la dose i.v.** dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de

sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % (voir [4.4 Administration](#)) :

- Personnes âgées (≥ 65 ans) : toutes les doses i.v.;
 - Adultes (< 65 ans) : doses i.v. > 8 mg.
- Après l'administration de la dose initiale, ne pas diminuer l'intervalle recommandé entre les perfusions subséquentes (p. ex., à 4 et à 8 heures). Des effets cardiaques indésirables ont été signalés après des doses subséquentes.

L'efficacité d'Ondansétron Omega dans les cas de chimiothérapie fortement émétogène peut être augmentée par l'adjonction d'une seule dose intraveineuse de 20 mg de phosphate sodique de dexaméthasone administrée avant la chimiothérapie.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prévention des nausées et vomissements causés par une chimiothérapie fortement émétogène

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

- **Adultes**

- Dose i.v. initiale de 8 mg (maximum 16 mg) en perfusion de 15 minutes, administrée au moins 30 minutes avant la chimiothérapie
- OU**
- Dose i.v. initiale de 8 mg (maximum 16 mg) en perfusion de 15 minutes, administrée au moins 30 minutes avant la chimiothérapie, suivie de deux doses i.v. supplémentaires de 8 mg, administrées à 4 heures et à 8 heures après la dose initiale.

Pour maintenir l'effet antiémétique au-delà des 24 premières heures, les patients doivent passer à une formulation orale. **Remarque : Ondansétron Omega est uniquement disponible sous forme de solution injectable.**

- **Enfants (< 18 ans)**

- Ondansétron Omega n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants.

- **Personnes âgées**

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de 65 ans et plus étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#) ; [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 8 mg (score de Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique ; 10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose peut être administrée en une seule fois par voie intraveineuse.

- **Insuffisance rénale**

Aucune modification de la dose quotidienne, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

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**

- Dose i.v. initiale de 8 mg, en perfusion de 15 minutes, administrée 30 minutes avant la chimiothérapie

Pour maintenir l'effet antiémétique, les patients doivent passer d'Ondansétron injectable USP à une formulation orale. **Remarque : Ondansétron Omega est uniquement disponible sous forme de solution injectable.**

- **Enfants (4 à < 18 ans)**

- Dose i.v. initiale de 3 à 5 mg/m², en perfusion de 15 minutes, administrée au moins 30 minutes avant la chimiothérapie.

- **Enfants (< 4 ans)**

Ondansétron Omega n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants de moins de 4 ans.

- **Personnes âgées (65 à 74 ans) :**

- Dose i.v. initiale de 8 mg (maximum 16 *mg), diluée (Voir [4.4 Administration](#)), en perfusion de 15 minutes, administrée au moins 30 minutes avant la chimiothérapie.
- Peut être suivie de 2 doses i.v. de 8 mg, diluées, administrées en perfusion de 15 minutes à au moins 4 heures d'intervalle.

* **L'administration d'une dose initiale de 16 mg** risque davantage, selon les prévisions, d'entraîner un léger allongement de l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ECG des

patients peut être envisagée.

- **Personnes âgées (≥ 75 ans) :**

- Dose i.v. initiale : maximum de 8 mg, diluée, en perfusion de 15 minutes, administrée au moins 30 minutes avant la chimiothérapie.
- Peut être suivie de 2 doses i.v.** de 8 mg, diluées (Voir [4.4 Administration](#)), en perfusion de 15 minutes, à au moins 4 heures d'intervalle.

** **L'administration de la troisième dose** risque davantage, selon les prévisions, d'entraîner un léger allongement de l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ECG des patients peut être envisagée.

- **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 8 mg (score de Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique ; 10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose peut être administrée en une seule fois par voie intraveineuse.

- **Insuffisance rénale**

Aucune modification de la dose quotidienne, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires

- **Adultes :**

- Prévention : Dose i.v. de 4 mg, non diluées, en perfusion, de préférence pendant 2 à 5 minutes, mais non inférieure à 30 secondes, à l'induction de l'anesthésie.
- Traitement : Dose unique i.v. de 4 mg, en perfusion, de préférence pendant 2 à 5 minutes, mais non inférieure à 30 secondes.

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

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pour la prévention ou le traitement des nausées et des vomissements postopératoires dans la population pédiatrique.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation pour la prévention ou le traitement des nausées et des vomissements postopératoires dans la population gériatrique.

- **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh ≥ 7), ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 8 mg (score de Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique ; 10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose peut être administrée en une seule fois par voie intraveineuse.

- **Insuffisance rénale**

Aucune modification de la dose quotidienne, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

Administration des solutions pour perfusion i.v.

Comme avec tous les produits médicamenteux parentéraux, les mélanges intraveineux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour leur clarté, la présence de particules, d'un précipité, d'une décoloration et de fuites avant l'administration, quand la solution et le récipient le permettent. Les solutions troubles ou présentant l'une ou l'autre de ces caractéristiques ne doivent pas être utilisées. Voir aussi [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT, Stabilité et entreposage des solutions diluées](#).

Toutes les doses i.v. destinées aux personnes âgées, et les doses i.v. de plus de 8 mg destinées aux adultes, doivent être diluées dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %.

- **Compatibilité avec les solutions i.v :**

Ondansétron Omega injectable ne doit être mélangé qu'avec les solutions pour perfusion recommandées ci-dessous:

Fioles unidoses :

Chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Dextrose à 5 % p/v pour injection;

Fioles multidoses :

Dextrose à 5 % p/v pour injection ;
Chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection ;
Dextrose à 5 % p/v et chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection.

- **Compatibilité avec d'autres médicaments :**

Ondansétron Omega injectable ne doit pas être administré avec d'autres médicaments

Monographie de produit
Ondansétron Omega (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

dans la même seringue ou le même nécessaire à perfusion.

Les médicaments suivants peuvent être injectés à partir du site en Y du nécessaire à perfusion, pour les concentrations d'ondansétron se situant entre 16 et 160 µg/mL. Si la concentration des médicaments cytotoxiques nécessaire est supérieure aux valeurs indiquées ci-dessous, ceux-ci doivent être administrés dans une tubulure i.v. séparée.

- **Cisplatine** – concentration maximale de 0,48 mg/mL administrée sur une période de 1 à 8 heures.
- **5-fluorouracile** – concentration maximale de 0,8 mg/mL administrée à raison d'au moins 20 mL/heure. Des concentrations plus élevées de 5-fluorouracile peuvent faire précipiter l'ondansétron. La solution de 5-fluorouracile pour perfusion peut contenir jusqu'à 0,045 % p/v de chlorure de magnésium.
- **Carboplatine** – concentration de 0,18 à 9,9 mg/mL administrée sur une période de 10 à 60 minutes.
- **Ceftazidime** – injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 250 à 2 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP.
- **Cyclophosphamide** – injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 100 à 1 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP, à raison de 5 mL par 100 mg de cyclophosphamide.
- **Doxorubicine et épirubicine** – injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 100 à 1 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP, à raison de 5 mL par 100 mg de cyclophosphamide. Les préparations sous forme de poudre lyophilisée peuvent être reconstituées dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP.
- **Étoposide** – concentration de 0,144 à 0,25 mg/mL administrée sur une période de 30 à 60 minutes.

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 vaso-vagal avec bloc cardiaque transitoire du second degré a été observé. Des anomalies neuromusculaires, une instabilité autonome, de la somnolence et de brèves convulsions tonico-cloniques généralisées (qui se sont résorbées après l'administration d'une dose de benzodiazépine) ont été observées chez un nourrisson de 12 mois qui a ingéré 7

ou 8 comprimés d'ondansétron à 8 mg (soit environ quarante fois la dose recommandée de 0,1 à 0,15 mg/kg chez l'enfant). Dans tous les cas, la résolution a été totale.

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

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux	
Intraveineuse	Préparation injectable 2 mg/mL d'ondansétron base (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	Fioles unidoses de <u>2 mL et 4 mL</u> acide citrique monohydraté, chlorure de sodium et citrate de sodium	Fioles multidoses de <u>20 mL</u> acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium méthylparabène et propylparabène

Ondansétron Omega sous forme injectable (fioles à usage unique et multiple) contient 2 mg/mL d'ondansétron base sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

Ondansétron Omega (fioles unidoses de 2 mL ou de 4 mL) contient également :

acide citrique monohydraté	0,50 mg/mL
citrate de sodium	0,25 mg/mL
chlorure de sodium	9,00 mg/mL

Ondansétron Omega (fioles multidoses de 20 mL) contient également :

acide citrique monohydraté	0,50 mg/mL
citrate de sodium	0,25 mg/mL
chlorure de sodium	9,00 mg/mL
méthylparabène	1,2 mg/mL
propylparabène	0,15 mg/mL

Les solutions (2 mg/mL) d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté) injectables pour voie i.v. sont présentées en fioles de 2 mL (4 mg) ou de 4 mL (8 mg), dans des boîtes de

5 unités, et en fioles de 20 mL (40 mg) dans de boîtes individuelles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ondansétron Omega 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 commercialisation](#).

Immunitaire

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ont manifesté des réactions encore plus marquées lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament appartenant à la même classe. L'administration d'un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃ n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité même légère à ce type de médicament.

Neurologique

Toxicité sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :

Dans de rares cas, une toxicité sérotoninergique, également connue sous le nom de syndrome sérotoninergique, a été rapportée avec l'ondansétron, en particulier lors d'une utilisation combinée avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation autonome (par exemple, tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (par exemple, anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de toxicité sérotoninergique est probable lorsque, en présence d'au moins un agent sérotoninergique, l'une des manifestations suivantes est observée :

- clonus spontané
- Clonus inductible ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie et température corporelle supérieure à 38°C et clonus oculaire ou clonus inductible.

Le syndrome malin des neuroleptiques a également été rarement rapporté avec l'ondansétron, en particulier lors d'une utilisation combinée avec des neuroleptiques/antipsychotiques. Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques recoupent souvent celles de la toxicité sérotoninergique, notamment l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome. Contrairement à la toxicité sérotoninergique, les patients atteints du syndrome malin des neuroleptiques peuvent présenter une rigidité musculaire en "tuyau de plomb" ainsi qu'une hyporéflexie.

L'ondansétron doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments sérotoninergiques ou des antipsychotiques/neuroleptiques. Si un traitement concomitant par l'ondansétron et d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou antipsychotiques/neuroleptiques est cliniquement justifié, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations de dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). La toxicité sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent être à l'origine d'affections potentiellement mortelles. Si l'on soupçonne une toxicité sérotoninergique ou un syndrome malin des neuroleptiques, il faut envisager d'interrompre le traitement par Ondansétron Omega.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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

Avant d'entreprendre un traitement par Ondansétron Omega 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 Ondansétron Omega doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (méthode assortie d'un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant toute la durée du traitement et pendant les deux journées qui suivent la fin de ce dernier.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée. L'utilisation de l'ondansétron au début de la grossesse a été associée à une légère augmentation des malformations orofaciales. Malgré certaines limites de la méthodologie, les données issues de plusieurs études épidémiologiques menées chez l'humain ont fait état d'une augmentation des cas de fentes orofaciales chez les nourrissons de femmes ayant reçu de l'ondansétron durant le premier trimestre de leur grossesse. Les observations recueillies dans le cadre de ces études ont fourni des résultats contradictoires quant à la survenue de malformations cardiaques.

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins. Ondansétron Omega n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de moins de 4 ans (voir [1.1 Enfants \(< 18 ans\)](#)).

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 études 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.

Chlorhydrate d'ondansétron et 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 %).

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 :

Des cas de troubles visuels transitoires, y compris une vision floue et, dans de très rares cas, une cécité transitoire, ont été signalés pendant ou peu après le traitement par l'ondansétron. Ces troubles ont été observés généralement dans la fourchette de dosage recommandée et principalement lors de l'administration par voie intraveineuse.

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.

*Monographie de produit
Ondansétron Omega (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)*

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 chlorhydrate d'ondansétron dihydraté ont été effectués depuis le lancement international du produit. Les effets suivants ont été signalés spontanément durant la période post-commercialisation de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté; 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 :

*Monographie de produit
Ondansétron Omega (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)*

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-HT₃, y compris chlorhydrate d'ondansétron dihydraté, 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions potentielles, en termes de risques comportementaux individuels, n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Inducteurs de CYP 3A4 : 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, aucun ajustement de la posologie ne peut être recommandé en raison de la variabilité inter-sujets dans les données disponibles.

Inhibiteurs de Cytochrome P450 : Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron lié à une inhibition enzymatique ou à une activité réduite (par exemple, déficit génétique du CYP 2D6) n'a été identifié à ce jour.

Médicaments allongeant l'intervalle QTc : L'emploi concomitant de ondansétron et des médicaments allongeant l'intervalle QTc doit être envisagé avec prudence pour déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque éventuel (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)). 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-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques : Il est déconseillé d'utiliser ondansétron 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.

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](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Médicaments sérotoninergiques : Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques, y compris les triptans, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques (TCA), les autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone, la pertazocine, le millepertuis (*Hypericum perforatum*) et les IMAO, y compris le phénelzine, le moclobémide, la tranylcypromine, 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](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Antipsychotiques/Neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques a été rarement rapporté avec l'ondansétron, en particulier lors d'une utilisation combinée avec des neuroleptiques/antipsychotiques (par exemple, halopéridol, olanzapine, quétiapine, rispéridone) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Neurologique](#)).

La liste ci-dessus des interactions médicamenteuses potentielles n'est pas exhaustive. Il convient de consulter les sources d'information actuelles pour les médicaments récemment approuvés qui prolongent l'intervalle QTc, affectent le système sérotoninergique, augmentent l'activité enzymatique CYP 3A4 ou provoquent des troubles électrolytiques, ainsi que pour les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment

établis.

Les listes ci-dessus de médicaments susceptibles d'interagir ne sont pas exhaustives. Les sources d'information actuelles doivent être consultées pour les médicaments récemment approuvés qui allongent l'intervalle QTc ou provoquent des troubles électrolytiques, ainsi que pour les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

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.

Faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'Ondansétron Omega avec des produits à base de plantes susceptibles de modifier les taux de sérotonine ou d'agir en tant qu'inducteurs/inhibiteurs du CYP3A4, tels que le millepertuis, le ginseng, le L-tryptophane, la valériane et le Ginkgo biloba.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT₃ sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. L'ondansétron agit vraisemblablement en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs localisés dans d'autres régions du système nerveux central. Les systèmes nerveux périphérique et central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une micro-injection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₁ (maléate de méthiothépine) et 5-HT₂ (kétansérine) n'ont aucun effet.

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

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

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

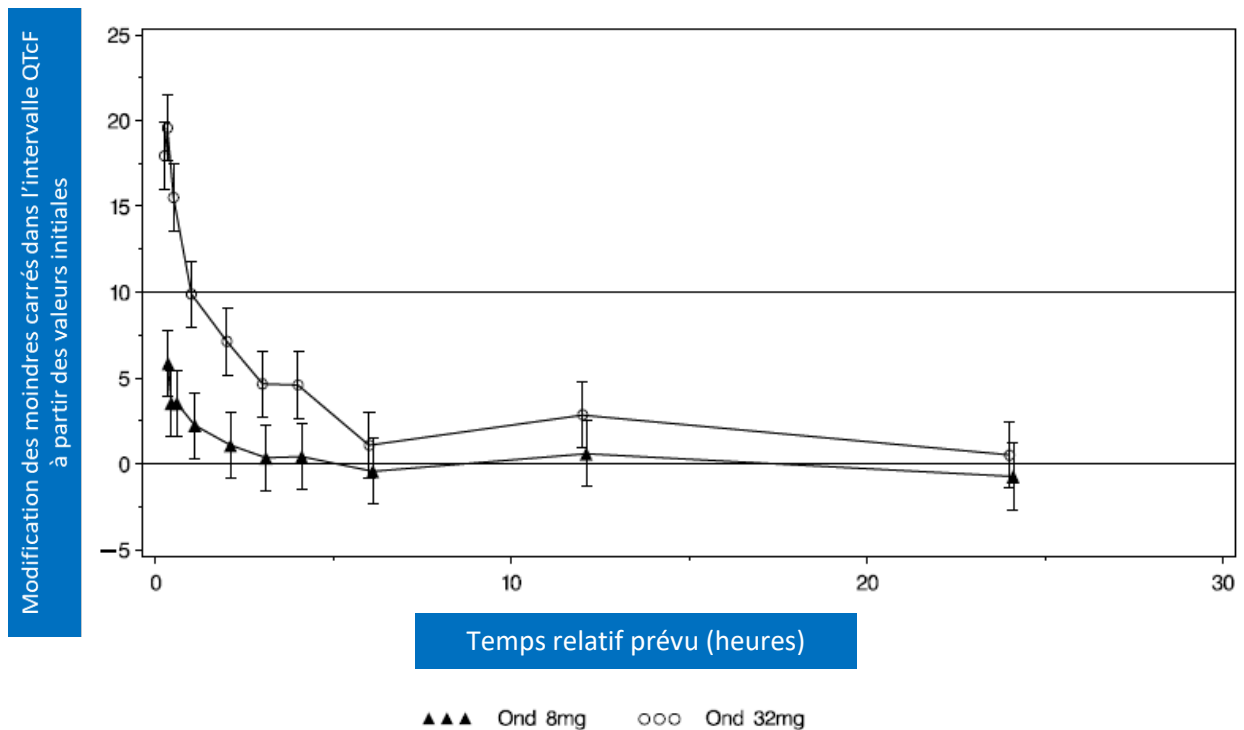
Une étude sur les canaux ioniques cardiaques humains clonés a montré que l'ondansétron peut affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques hERG à des concentrations cliniquement pertinentes. Un allongement de l'intervalle QT dépendant de la dose a été observé lors d'une étude approfondie de l'intervalle QT chez des volontaires humains.

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QT_c 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 QT_c 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 ondansétron par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg de ondansétron pourrait entraîner une augmentation moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC à 90 % : 2,1-3,3) à l'état d'équilibre, laissant présager une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % : 21,1-29,0).

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

concentrations plasmatiques maximales.

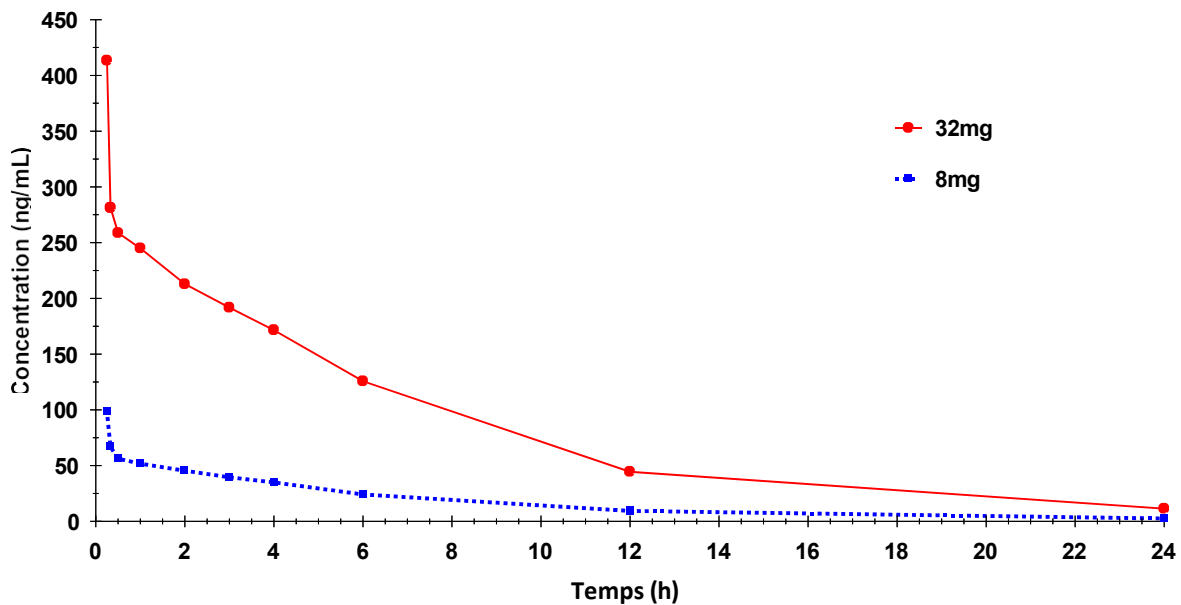
10.3 Pharmacocinétique

Absorption

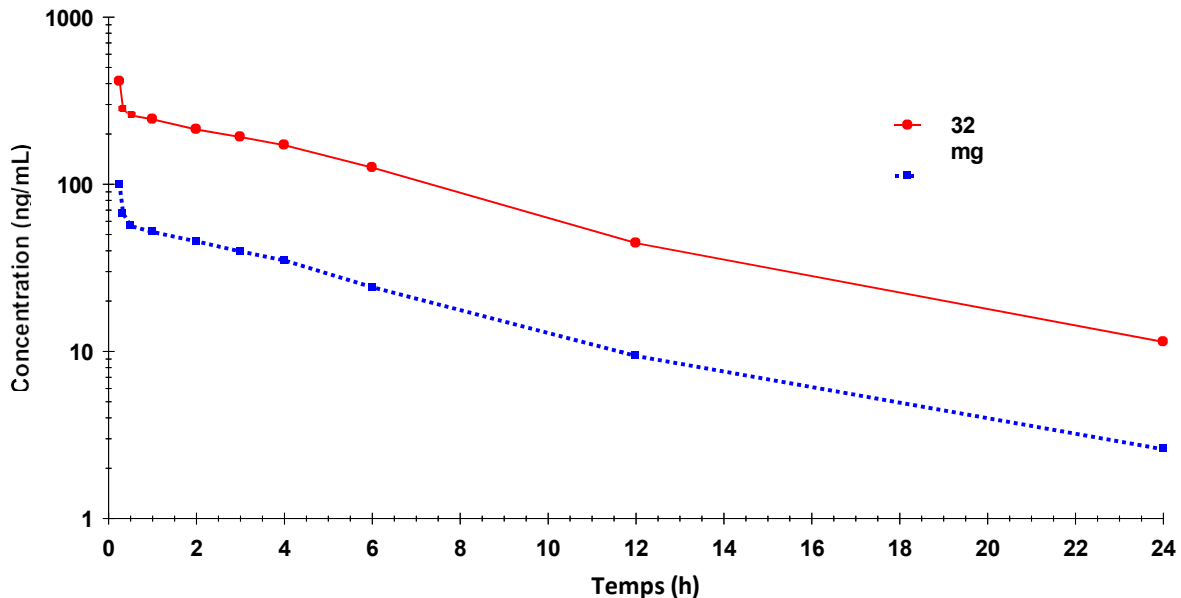
Études pharmacocinétiques chez des volontaires : La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. La perfusion i.v. continue de 1 mg/heure de ce médicament après une dose d'attaque de 8 mg a permis de maintenir les concentrations plasmatiques à plus de 30 ng/mL durant 24 heures.

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 concernant les patients âgés de plus de 75 ans sont limitées.

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.

L'administration du médicament par voie intraveineuse chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans est l'objet de recommandations posologiques particulières (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**

L'ondansétron est largement métabolisé par le foie. 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 chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère.

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale ne devrait pas influencer de manière significative la clairance totale de l'ondansétron, étant donné que la clairance rénale ne représente que 5 % de la clairance totale.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver Ondansétron Omega entre 15°C et 30°C. Ondansétron Omega doit être conservé à l'abri du gel et de la lumière. Ondansétron Omega ne doit pas être mis dans l'autoclave. Ondansétron Omega sans agent de conservation (en fioles de 2 mL et 4 mL) est destiné à un usage unique. Jeter toute portion inutilisée. Les fioles de 20 mL sont destinées à la préparation de doses multiples. Jeter le contenu de la fiole 28 jours après sa ponction initiale. Après ce délai, toute portion inutilisée du format multidose doit être jeté.

Stabilité et entreposage des solutions diluées :

Pour effectuer les études de compatibilité, des sacs à perfusion en chlorure de polyvinyle, des nécessaires à perfusion en chlorure de polyvinyle et des seringues en polypropylène ont été utilisés. L'ondansétron dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % p/v ou du dextrose à 5 % p/v s'est révélé stable dans des seringues en polypropylène. L'ondansétron injectable dilué dans d'autres solutions pour perfusion compatibles serait également stable dans des seringues en polypropylène.

Les solutions injectables doivent être préparées au moment de la perfusion. Ondansétron Omega, une fois dilué dans une solution i.v. recommandée, doit être utilisé dans les 24 heures s'il est conservé à la température ambiante ou dans les 72 heures s'il est conservé au réfrigérateur, à cause du risque de contamination bactérienne durant la préparation.

Aucune instruction particulière d'élimination.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

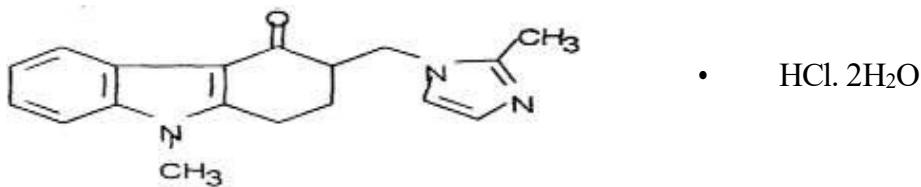
Nom propre : Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₁₈H₁₉N₃O.HCl.2H₂O, 365,9

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité :

- **Chlorhydrate dihydraté**

Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est une poudre blanche à blanc cassé. Il est soluble à la température ambiante soit dans l'eau (~ 32 mg/mL), soit dans une solution physiologique salée (~ 8 mg/mL), et donne une solution limpide et incolore. Le point de fusion du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est d'environ 177 °C. Son pKa est de 7,4 et le pH d'une solution aqueuse à 1 % p/v, d'environ 4,6. Le coefficient de distribution entre le n-octanol et l'eau varie en fonction du pH :

log D = 2,2 à un pH de 10,60

log D = 0,6 à un pH de 5,95

14 ETUDES CLINIQUES

14.1 Plan 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.

Dose	3 doses de 0,15 mg/kg de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté*	Placebo* 3 doses de placebo	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 8 mg i.v. + 1 mg/heure, 24 heures	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 8 mg i.v.	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 32 mg 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.

Dose	Traitement prophylactique par voie orale			Traitement prophylactique par voie i.v.		
	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 4 mg i.v.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
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

* 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.

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

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

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 6

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

Tous les décès ont résulté des effets aigus du traitement, les signes cliniques observés traduisant des effets 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	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 semaines	Bien toléré
	i.v.	12	5 semaines	Bien toléré
Chien	Orale	7,5-25	5 semaines	Des réactions cliniques transitoires après l'administration ont été associées à des comportements dépressifs se manifestant aux plus fortes doses utilisées.
	i.v.	2-8	5 semaines	

La dose quotidienne maximale chez le rat pouvait être plus élevée lorsque les doses étaient augmentées graduellement. Des doses identiques se sont révélées mortelles chez le rat qui n'avait pas préalablement reçu d'ondansétron. Chez le rat et le chien, les réactions post-administration comprenaient ce qui suit : ataxie, exophtalmie, mydriase, tremblements et altérations respiratoires. À 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 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 de cancérogénicité

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

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

Mutagénicité

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

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

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

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

L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez

Monographie de produit

Ondansétron Omega (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

le rat, le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel est important. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma prélevés simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides (elles ont reçu des doses équivalant à environ 6 fois la dose maximale administrée par voie orale aux humains, soit 24 mg/jour, la dose étant calculée d'après la surface corporelle) à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour, à compter du jour 17 de la gestation jusqu'au jour 22 après la mise bas, n'a eu aucun effet sur la gestation, pas plus que sur le développement postnatal et l'accouplement des sujets de la génération F1. Le développement fœtal de la génération F2 a été comparable à celui des témoins; cependant, le nombre d'implantations et de fœtus viables a été moins important dans le groupe ayant reçu la plus forte dose que dans le groupe témoin.

17 SUPPORTING PRODUCT MONOGRAPHS

1. PrZOFAN® (Solution pour injection, 2 mg/mL, par voie intraveineuse), numéro de contrôle de la présentation 252778, Monographie de produit, Novartis Pharma Canada Inc. (Nov 09, 2021).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrOndansétron Omega

Ondansétron injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Ondansétron Omega** 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 **Ondansétron Omega**.

Pourquoi utilise-t-on Ondansétron Omega?

Enfants (4 à 17 ans) :

Ondansétron Omega est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie.

Adultes (18 à 64 ans) :

Ondansétron Omega est utilisé :

- pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie; et
- pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Personnes âgées (65 ans et plus) :

Ondansétron Omega est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie.

Comment Ondansétron Omega agit-il?

Ondansétron Omega est un médicament appelé antiémétique. Les traitements comme la chimiothérapie anticancéreuse 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 Ondansétron Omega 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 Ondansétron Omega?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium, methylparabène* et propylparabène* (*présent seulement dans les fioles)

multidoses).

Ondansétron Omega est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution injectable : 2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

Ne pas utiliser Ondansétron Omega si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Ondansétron Omega, 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 Ondansétron Omega, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il est déconseillé d'utiliser Ondansétron Omega pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. Ondansétron Omega peut passer dans le lait maternel et être nocif 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:

Toxicité sérotoninergique (également connue sous le nom de Syndrome sérotoninergique) :

Ondansétron Omega peut causer une toxicité sérotoninergique, un trouble rare, mais potentiellement mortel. Cette toxicité peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez souffrir d'une toxicité sérotoninergique si vous prenez Ondansétron Omega 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 Ondansétron Omega peut causer une ischémie myocardique, ce qui peut entraîner une crise cardiaque. Une ischémie myocardique peut survenir peu après l'administration de Ondansétron Omega. Les symptômes sont entre autres une douleur, une pression ou une gêne soudaines 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 Ondansétron Omega.

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 :

Ondansétron Omega 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 : Ondansétron Omega 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, boursouflures

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 Ondansétron Omega.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par Ondansétron Omega, 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 que vous prenez Ondansétron injectable USP, communiquez immédiatement avec 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 de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec Ondansétron Omega:

- 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-adrénergiques (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, dextrométhorphan, 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 Ondansétron Omega:

Ondansétron Omega injectable sera préparé et administré par un professionnel de la santé ou sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la durée d'utilisation de Ondansétron Omega 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.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Ondansétron Omega, 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Ondansétron Omega?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Ondansétron Omega. 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;
- douleur, rougeur et sensation de brûlure au point d'injection;
- hoquet.

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
	Consultez votre professionnel de la santé		
Symptôme / effet	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
fréquence cardiaque			
Syndrome sérotoninergique : 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			✓
Problèmes de foie : 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			✓
Hypokaliémie (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			✓
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
	Consultez votre professionnel de la santé		
Symptôme / effet	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
Hypotension (« basse pression ») : étourdissements, évanouissement, sensation de vertige, vision brouillée, nausées ou vomissements			✓
Ischémie myocardique (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			✓
TRÈS RARE			
Problèmes de la vue, tels que cécité passagère		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (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

- en 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 :

Ondansétron Omega injectable (fiole non ouverte) doit être conservé à une température inférieure à 30 °C. Ne pas congeler ni stériliser à l'autoclave. Protéger de la lumière.

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 plus sur Ondansétron Omega:

- 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 <https://www.omegapharma.ca/> ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-0584.

Le présent dépliant a été rédigé par Laboratoires Omega Limitée.

Dernière révision le 08 août 2023

Ondansétron Omega est une marque déposée.