

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr MYLAN-ONDANSETRON

Comprimés d'ondansétron

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

Norme du fabricant

Antiémétique

Antagoniste des récepteurs 5-HT₃

Code ATC A04AA01

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

Date d'approbation initiale :
20 juillet 2007

Date de révision :
15 novembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 287247

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	11/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	11/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	11/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée	11/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques	11/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	11/2024

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement	14
7.1.3 Enfants.....	14

7.1.4	Personnes âgées	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1	Aperçu des effets indésirables	15
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	15
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	18
9.3	Interactions médicaments-comportements	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	21
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action	21
10.2	Pharmacodynamie	21
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	25
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		26
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	26
14	ESSAIS CLINIQUES	27
14.1	Essais cliniques par indication	27
	Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie	27
	Prévention des vomissements postopératoires	27
	Prévention des vomissements consécutifs à une radiothérapie.....	28
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	29
15	MICROBIOLOGIE	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MYLAN-ONDANSETRON (comprimés d'ondansétron) est indiqué pour :

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

1.1 Enfants (< 18 ans)

Prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie légèrement et modérément émétisante

- **Enfants (4 à 12 ans)** : Sur la base des données présentées et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de l'ondansétron chez les patients pédiatriques de 4 à 12 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour l'utilisation chez les enfants (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).
- **Enfants (< 4 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, il n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation de MYLAN-ONDANSETRON chez les enfants de moins de 4 ans.

Prévention des nausées et vomissements associés à une radiothérapie

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, il n'a pas autorisé d'indication pour cette utilisation dans la population pédiatrique.

Prévention des nausées et vomissements postopératoires

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée. Par conséquent, il n'a pas autorisé d'indication pour cette utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Prévention des nausées et vomissements associés à la radiothérapie, et à la chimiothérapie légèrement et modérément émétisante

L'efficacité et la tolérabilité de l'ondansétron se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie moins émétisante, Personnes âgées](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); [7.1.4 Personnes âgées](#); et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

Prévention des nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique quant à l'emploi de l'ondansétron pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette utilisation dans la population gériatrique.

2 CONTRE-INDICATIONS

- MYLAN-ONDANSETRON est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament, ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent celui-ci, y compris tout ingrédient non médicinal, ou l'emballage. Pour obtenir une liste complète, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et MYLAN-ONDANSETRON 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 (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#); et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- MYLAN-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est un comprimé à dissolution orale. Lorsqu'on utilise l'ondansétron injectable, on doit consulter la monographie de produit pour le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté injectable.
- Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Chez ces patients, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- 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 attentivement les directives posologiques.
 - Utiliser la dose minimale efficace.
 - Utiliser si possible des préparations d'ondansétron administrées par voie orale (concentration maximale [C_{max}] plus faible).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prévention des nausées et vomissements causés par une chimiothérapie fortement émétogène

- **Adultes**

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

Les formulations orales d'ondansétron, telles que MYLAN-ONDANSETRON, ne sont pas destinées à la prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie hautement émétisante, telle que le cisplatine. Une formulation intraveineuse doit être donnée comme dose initiale avant une chimiothérapie et dans les 24 premières heures.

Remarque : MYLAN ONDANSETRON est offert uniquement sous forme de comprimés à dissolution orale. Une monographie de produit pour l'injection de chlorhydrate d'ondansétron doit être consultée.

- **Enfants (< 18 ans)**

L'ondansétron n'est pas indiqué chez les enfants.

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

- **Chez l'adulte**

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

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

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

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

- **Personnes âgées**

L'efficacité et la tolérance chez les patients de 65 ans et plus se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes. Aucune modification posologique n'est requise pour cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#); et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.

- **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 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Prévention des nausées et vomissements associés à une chimiothérapie légèrement et modérément émétisante

- **Chez l'adulte**

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

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

Après la chimiothérapie* : 4 mg par voie orale, toutes les 8 heures, pour un maximum de 5 jours.

*Pour la prévention des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie chez les enfants de 4 à 17 ans, l'ondansétron par voie intraveineuse doit être administré 30 minutes avant la chimiothérapie. **Remarque : MYLAN-ONDANSETRON n'est disponible que sous forme de comprimés oraux. Une monographie de produit pour l'injection de chlorhydrate d'ondansétron doit être consultée.**

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

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

- **Chez la personne âgée**

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

- **Insuffisance hépatique**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.

- **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 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une radiothérapie

- **Chez l'adulte**

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

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

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

- **Chez la personne âgée**

L'efficacité et la tolérance chez les patients âgés de 65 ans et plus étaient similaires à celles observées chez les adultes plus jeunes, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire de modifier les schémas posologiques dans cette population (voir [Chez l'adulte](#), et [4.1 Considérations posologiques; 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#)).

- **Insuffisance hépatique**

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.

- **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 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

Prévention des nausées et vomissements postopératoires

- **Chez l'adulte**
16 mg par voie orale administré 1 heure avant l'induction de l'anesthésie.
- **Chez l'enfant (< 18 ans)**
MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation dans cette population pédiatrique.
- **Chez la personne âgée**
MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les patients de 65 ans et plus.
- **Insuffisance hépatique**
Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (classification Child-Pugh ≥ 7), la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg (classification Child-Pugh de 10 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); et [10.3 Pharmacocinétique](#)). Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie orale.

- **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 (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance rénale](#)).

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, celle-ci doit être prise dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et plutôt continuer selon la posologie habituelle. **Il ne faut pas prendre deux doses.**

Si le patient ressent des nausées ou à des vomissements, il doit prendre dès que possible la dose oubliée.

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 recommandée, car la réponse du patient sera probablement neutralisée par l'effet antiémétique de l'ondansétron.

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

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

On a signalé des cas évoquant un syndrome sérotoninergique chez de jeunes enfants après un surdosage par voie orale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques](#)).

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 4 mg et 8 mg d'ondansétron base (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétine.

MYLAN-ONDANSETRON en comprimés de 4 mg :

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

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

MYLAN-ONDANSETRON en comprimés de 8 mg :

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Cardiovasculaire

- **Allongement de l'intervalle QT**

L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)).

L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la concentration sérique maximale (C_{max}) d'ondansétron, laquelle est en grande partie déterminée par la voie d'administration, la dose et la vitesse de perfusion de l'ondansétron intraveineux. En outre, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant l'ondansétron après la commercialisation de ce produit. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire de type polymorphe. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourraient développer cette anomalie, y compris ceux

ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicinaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

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

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

• **Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires**

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Gastro-intestinal

Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients présentant

des signes d'une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du MYLAN-ONDANSETRON.

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/biliaire/pancréatique](#); et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#).

Immunitaire

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

Neurologique

- Syndrome sérotoninergique et syndrome malin des neuroleptiques

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

Le syndrome sérotoninergique se caractérise par une excitabilité neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex., anxiété, agitation, hypomanie). Selon les critères de Hunter, le diagnostic de ce syndrome est probable en présence d'au moins un agent sérotoninergique, lorsque l'on observe l'un des symptômes suivants :

- clonus spontané;
- clonus inductible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse;
- tremblements et hyperréflexie;
- hypertonie, température corporelle > 38 °C et clonus inductible ou oculaire.

Le syndrome malin des neuroleptiques a également été rapporté à de rares occasions avec l'ondansétron, en particulier lors d'une utilisation combinée avec des antipsychotiques (ou neuroleptiques). Les manifestations cliniques du syndrome malin des neuroleptiques recourent souvent celles du syndrome sérotoninergique, notamment l'hyperthermie, l'hypertonie, l'altération de l'état mental et l'instabilité autonome. Les patients atteints du syndrome malin des neuroleptiques, contrairement à ceux avec un syndrome sérotoninergique, peuvent présenter une rigidité musculaire constante et une hyporéflexie.

Il faut utiliser l'ondansétron avec prudence chez les patients traités avec d'autres

médicaments sérotoninergiques ou des antipsychotiques (neuroleptiques). Si un traitement concomitant par l'ondansétron et d'autres antipsychotiques est cliniquement justifié, il est recommandé de surveiller attentivement le patient, en particulier lors du début du traitement et de l'augmentation des doses (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Le syndrome sérotoninergique et le syndrome malin des neuroleptiques peuvent entraîner des affections potentiellement mortelles. Si l'on suspecte l'un des deux, il faut envisager l'arrêt MYLAN ONDANSETRON.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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

Avant d'entreprendre un traitement par MYLAN-ONDANSETRON chez une femme apte à procréer, il faut lui faire savoir que ces médicaments peuvent être nocifs pour le fœtus (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)). Les femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active et qui sont traitées par MYLAN-ONDANSETRON doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (méthode assortie d'un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant toute la durée du traitement et pendant les deux journées qui suivent la fin de ce dernier.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée.

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

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez l'enfant de 3 ans ou moins. MYLAN-ONDANSETRON n'est pas indiqué chez les 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

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

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

Cardiovasculaire

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

Système nerveux central

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

Peau

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

Troubles oculaires

On a signalé des troubles visuels transitoires, notamment une vision brouillée, ainsi que de

rare cas de cécité transitoire pendant ou peu de temps après le traitement par ondansétron. Ces troubles ont été observés généralement avec le schéma posologique recommandé et principalement durant l'administration par voie intraveineuse. Dans la majorité des cas, la cécité n'a pas duré plus de 20 minutes.

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

Hypersensibilité

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

Métabolisme

Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

Autres

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

Troubles 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.

Immunitaire

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 du système nerveux

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

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

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique et au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

On fait état de très rares rapports de réactions bulleuses touchant la peau et les muqueuses, y compris des cas mortels. Ces rapports comprenaient des éruptions cutanées toxiques, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique, et sont survenus chez

des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à ces réactions bulleuses.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

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

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ondansétron est en très grande partie métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 (principalement la CYP 3A4, de même que la CYP 2D6 et la CYP 1A2), et la clairance est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)).

Les inducteurs de CYP 3A4 peuvent augmenter la clairance de l'ondansétron (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs de CYP 3A4](#)).

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

9.3 Interactions médicaments-comportements

Aucune interaction potentielle n'a été établie relativement aux risques comportementaux.

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, aucune modification posologique ne peut être recommandée en raison de la variabilité inter-sujets dans les données recueillies jusqu'à maintenant.

Inhibiteurs de cytochrome P450

Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition de l'enzyme ou d'une activité réduite (p. ex., une déficience de l'isoenzyme CYP 2D6).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc

L'emploi concomitant de MYLAN-ONDANSETRON et des médicaments allongeant l'intervalle QTc doit être envisagé avec prudence pour déterminer si le bienfait thérapeutique l'emporte sur le risque éventuel (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#); et [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, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, tricycliques/tétracycliques, 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 MYLAN-ONDANSETRON en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

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

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

Médicaments sérotoninergiques

Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome (ou la toxicité) 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 (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les antidépresseurs tricycliques, d'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*), les IMAO, dont la phénelzine, le moclobémide, la tranylcypromine linézolide [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible], et le bleu de méthylène) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#); et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Antipsychotiques (ou neuroleptiques)

Le syndrome malin des neuroleptiques a rarement été signalé avec l'ondansétron, en particulier lors d'un emploi combiné avec des antipsychotiques, ou neuroleptiques (p. ex., l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine, la 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 mises à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc, ont une incidence sur le système sérotoninergique, augmentent l'activité de l'isoenzyme CYP 3A4 ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que 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 produits à base de plante médicinale n'a été établie.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise MYLAN-ONDANSETRON avec des produits à base de plantes médicinales qui peuvent modifier les taux de sérotonine ou agir comme inducteurs ou inhibiteurs de CYP 3A4, comme le millepertuis, le ginseng, le L-tryptophane, la valériane et le Ginkgo biloba.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, qui déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone 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, nicotiniques, les récepteurs GABAA et les

récepteurs H₁ et H₂.

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

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

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

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

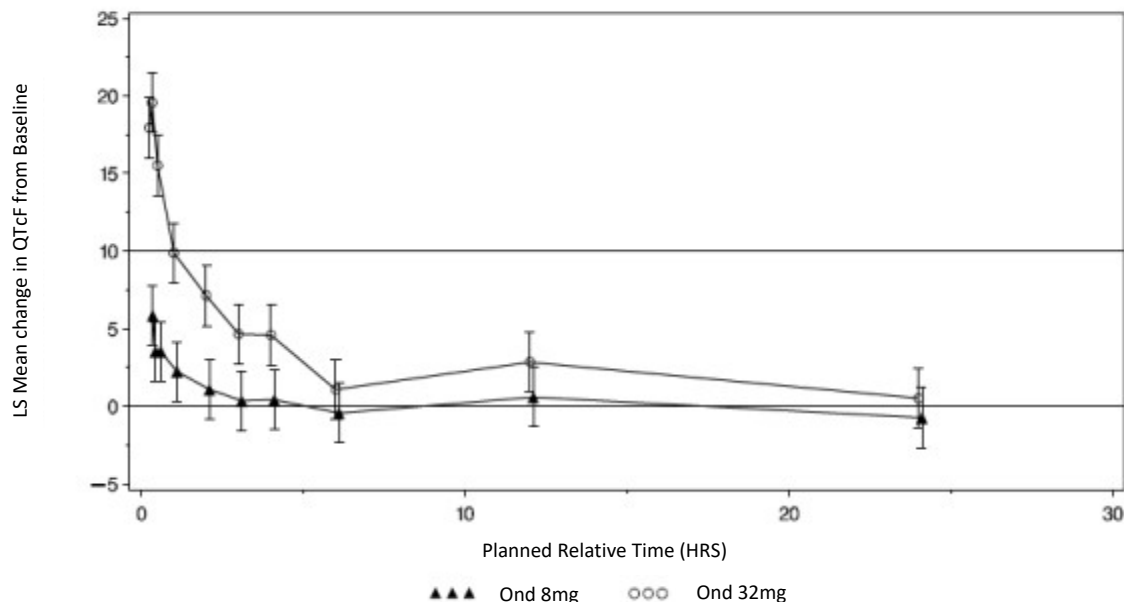
Électrocardiographie

Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait avoir un effet sur 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.

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

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

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



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

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

Distribution

La biodisponibilité absolue de l'ondansétron chez l'humain et sa liaison aux protéines

plasmatiques sont d'environ 60 % et 73 %, respectivement.

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, Personnes âgées](#)). Les données concernant les patients de 75 ans et plus 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 (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

- **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**

Le foie métabolise largement l'ondansétron. 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 chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

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

- **Insuffisance rénale**

On ne s'attend pas à ce que l'insuffisance rénale exerce un effet significatif sur la clairance totale de l'ondansétron, étant donné que la clairance rénale ne représente que 5 % de la clairance totale. Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

MYLAN-ONDANSETRON en comprimés doit être conservé à une température comprise entre 15°C et 30°C, à l'abri de la lumière.

Conserver dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants. Aucune instruction particulière d'élimination.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction spéciale de manipulation n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

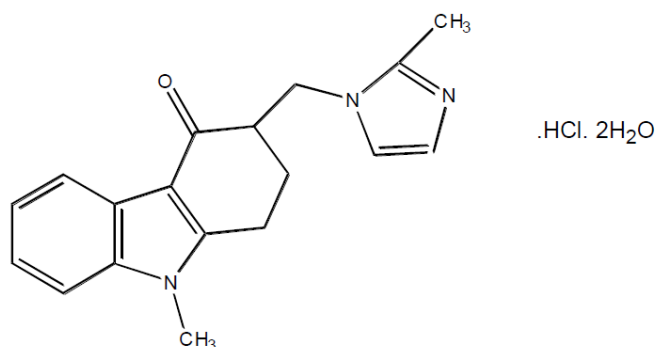
Nom propre : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

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

Formule de structure :



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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

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.

Prévention des nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie

Tableau 2 – Prévention des vomissements causés par la chimiothérapie – réponse sur une période de 24 heures*

Dose	Ondansétron comprimés 3 doses orales de 0,15 mg/kg	Placebo 3 doses orales de placebo
Nombre de patients	14	14
Réponse au traitement :		
0 épisode d'émèse	2 (14 %)	0 (0 %)
1-2 épisodes d'émèse	8 (57 %)	0 (0 %)

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

Prévention des vomissements postopératoires

Tableau 3 – Prévention des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures*

Dose	Traitement prophylactique par voie orale		
	Ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	253	250	
Réponse au traitement :			
0 épisode d'émèse	126 (50 %)	79 (32 %)	< 0,001

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

Prévention des vomissements consécutifs à une radiothérapie

Tableau 4 – Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures*

Traitement par voie orale			
Dose	Ondansétron 8 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement : 0 épisode d'émèse	37 (97 %)	20 (45 %)	< 0,001

* Résultats d'une étude réalisée chez des hommes et des femmes adultes recevant une seule dose élevée de radiothérapie (de 800 à 1 000 cGy) sur un champ abdominal antérieur ou postérieur ≥ 80 cm².

* 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité, croisée, à répartition aléatoire, à dose unique (1 x 8 mg) de MYLAN-ONDANSETRON (Mylan Pharmaceuticals ULC) et de Zofran (GlaxoSmithKline) a été réalisée chez des volontaires adultes de sexe masculin en bonne santé, à jeun. Un résumé des données des 24 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique figure dans le tableau ci-dessous.

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Ondansétron (1 x 8 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	187,00 203,41 (53,26)	184,52 199,89 (50,75)	101,3	97,9 – 104,9
ASC _I (ng.h/mL)	198,86 223,79 (69,70)	196,66 219,44 (64,87)	101,1	97,3 – 105,0
C _{max} (ng/mL)	26,55 27,70 (29,26)	25,16 26,33 (29,94)	105,5	100,1 – 111,2
T _{max} ³ (h)	1,67 (35,04)	1,89 (38,15)		
T _½ ³ (h)	5,75 (29,35)	5,82 (27,00)		

¹ Comprimés de 8 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) de MYLAN-ONDANSETRON (ondansétron).

² Comprimés de 8 mg (GlaxoSmithKline, Grèce) de Zofran (ondansétron).

³ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

- **Toxicité aiguë**

Des doses uniques d'ondansétron allant jusqu'à la DL₅₀ chez la souris et le rat ont généralement été bien tolérées. Les effets indésirables, y compris tremblements et comportement convulsif, ne se sont manifestés qu'à des doses approchant les valeurs létales.

Tableau 5 – Toxicité aiguë

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

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

- **Toxicité à long terme**

Tableau 6 – Études de toxicité subaiguë

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 semaines	Bien toléré.
	Intraveineuse	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.
	Intraveineuse	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 7 – Toxicité chronique

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

Génotoxicité

D'après les résultats des tests de mutagénicité sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium*, d'*Escherichia coli* ou de *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

Cancérogénicité

Tableau 8 – Études de cancérogénicité

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

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

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 foetal

ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie fœtale n'a été enregistrée chez le lapin après administration d'ondansétron par voie orale.

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

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ZOFTRAN® ODT comprimés à dissolution orale, 4 mg et 8 mg, numéro de contrôle de soumission 278769, Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. 27 février 2024.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rMYLAN-ONDANSETRON

Comprimés d'ondansétron, Norme du fabricant

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

Pour quoi MYLAN-ONDANSETRON est-il utilisé?

Enfants (4 à 17 ans) :

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

Adultes :

MYLAN-ONDANSETRON est utilisé :

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

Patients (65 ans et plus) :

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

Comment MYLAN-ONDANSETRON agit-il?

MYLAN-ONDANSETRON est un médicament appelé antiémétique.

Les traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses sont associés à la libération d'une substance naturelle (sérotonine). La libération de sérotonine peut provoquer des nausées et des vomissements. On ignore de quelle façon MYLAN-ONDANSETRON agit, mais on croit qu'il aide à arrêter les effets de la sérotonine pour réduire les nausées et les vomissements.

Quels sont les ingrédients dans MYLAN-ONDANSETRON?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

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

MYLAN-ONDANSETRON est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas MYLAN-ONDANSETRON si :

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

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

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

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

Autres mises en garde à connaître :

Toxicité de la sérotonine (également connu sous le nom de syndrome sérotoninergique) :

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

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les suivants :

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

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

Allongement de l'intervalle QT/QTc : MYLAN-ONDANSETRON peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré au moyen d'un électrocardiogramme (ECG). Dans de rares cas, un allongement de l'intervalle QT/QTc peut provoquer des changements du rythme cardiaque (p. ex., battements de cœur rapides, lents ou irréguliers), ce qui peut entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement ou la mort. Votre risque est plus élevé si vous avez une maladie cardiaque, prenez certains médicaments qui interagissent avec l'ondansétron, êtes une femme ou avez plus de 65 ans. Il est important de suivre les instructions de votre professionnel de la santé concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous présentez le moindre symptôme d'un possible problème de rythme cardiaque, vous devez consulter un médecin immédiatement.

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

Grossesse :

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

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

Interactions médicamenteuses graves

- **N'utilisez pas** MYLAN ONDANSETRON vous prenez de l'apomorphine (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson). Cela peut entraîner des

effets secondaires graves, notamment une pression artérielle extrêmement élevée et une perte de conscience.

- Médicaments allongeant l'intervalle QTc (voir les exemples ci-dessous).
- Médicaments sérotoninergiques (voir les exemples ci-dessous).

Les produits suivants pourraient également interagir avec MYLAN-ONDANSETRON :

- médicaments appelés inducteurs de CYP 3A4 (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et rifampicine);
- les médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes (p. ex., les diurétiques, les laxatifs, les agents de lavement intestinal, l'amphotéricine B et les corticostéroïdes à forte doses);
- les produits à base de plante médicinale (p. ex. le millepertuis [*Hypericum perforatum*], le ginseng, le L-tryptophane, la valériane et le Ginkgo biloba).

Médicaments allongeant l'intervalle QTc :

- 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., dolasetron, 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, olanzapine, quétiapine, rispéridone 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, télicithromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine);
- médicaments appelés antipaludéens, utilisés pour traiter la malaria (p. ex., quinine et chloroquine);
- médicaments appelés antifongiques azolés, utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., vorinostat);
- médicaments appelés agonistes des récepteurs bêta2-adrénrgiques (p. ex., salmétérol et formotérol);

Médicaments sérotoninergiques :

- les médicaments utilisés pour traiter la migraine (p. ex., triptans);
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], et inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN]);
- les médicaments utilisés pour traiter des troubles de l'humeur (p. ex., lithium);
- les médicaments utilisés pour la perte de poids (p. ex., sibutramine);
- les médicaments pour traiter la douleur (p. ex., fentanyl et ses analogues, tramadol, tapentadol, méthadone, mépéridine et pentazocine);
- les médicaments utilisés pour soulager la toux causée par le rhume (p. ex., dextrométhorphanne);
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO], dont la phénelzine, le moclobémide, linézolide et bleu de méthylène).

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

Comment prendre MYLAN-ONDANSETRON :

- Prenez MYLAN-ONDANSETRON exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Parlez à ce dernier en cas d'incertitude.
- **Ne prenez pas** une dose plus forte ou ne prenez pas votre médicament plus souvent qu'on vous l'a prescrit. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose. Si vous continuez à vomir, consultez votre professionnel de la santé.

Pour les comprimés MYLAN-ONDANSETRON :

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

Dose habituelle :

Adultes et patients (65 ans et plus) :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient et la durée pendant laquelle vous devez la prendre. Votre dose dépendra de la raison pour laquelle MYLAN-ONDANSETRON vous est prescrit, 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.

Enfants (4 à 17 ans) :

Après la chimiothérapie, prendre 4 mg toutes les 8 heures, pendant un maximum de 5 jours.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

- Si vous oubliez de prendre une dose et que vous n'avez pas de nausées, prenez la dose suivante au moment prévu. **Ne prenez pas deux doses pour compenser celle que vous avez oubliée.**
- Par contre, si vous avez des nausées ou que vous vomissez, prenez une dose aussitôt que possible.

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

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

Voici certains effets secondaires possibles :

- sensation de chaleur ou de bouffées de chaleur;
- hoquet;
- des maux de tête;
- une sensation de fatigue;
- la constipation;
- la diarrhée.

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques (troubles touchant le muscle, les valves ou le rythme du cœur) : douleur ou gêne dans la poitrine, hypertension artérielle, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou évanouissement			✓
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			✓
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables, troubles visuels (p. ex., vision brouillée).			✓
RARE			
Problèmes de la vue, tels que vision brouillée		✓	
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.			✓
Hypotension (« basse pression ») : étourdissements,			✓

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	
évanouissement, sensation de vertige, vision brouillée, nausées ou vomissements.			
Réaction allergique sévère immédiate : enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruption cutanée, urticaire ou accélération de la fréquence cardiaque			✓
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.			✓
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.			✓
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions.			✓
Syndrome sérotoninergique : réaction pouvant causer des			✓

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	
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			
Syndrome malin des neuroleptiques : raideur ou rigidité musculaire prononcée, accompagnée d'une forte fièvre, d'un rythme cardiaque rapide ou irrégulier, de sueurs, d'un état de confusion ou d'une diminution de l'état de conscience.			✓
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
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- MYLAN-ONDANSETRON en comprimés doit être conservé à une température comprise entre 15°C et 30°C, à l'abri 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 davantage au sujet de MYLAN-ONDANSETRON :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.mylan.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-844-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision : 15 novembre 2024