

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrONDISSOLVE[®] ODF
(ondansétron)

Film à désintégration orale d'ondansétron, 4 mg et 8 mg

Antiémétique
(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)



Takeda Canada Inc.
22 rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3
www.takeda.com/fr-ca

Date de révision :
28 novembre 2019

N° de contrôle de la soumission :

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES.....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
MICROBIOLOGIE	26
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	31

PrONDISSOLVE® ODF

Film à désintégration orale d'ondansétron

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Les films à désintégration orale ONDISSOLVE® ODF sont indiqués :

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

Pédiatrie (4-18 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie

L'ondansétron s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). ONDISSOLVE® ODF n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie

ONDISSOLVE® ODF n'est indiqué dans aucun groupe d'âge au sein de cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

ONDISSOLVE® ODF n'est indiqué dans aucun groupe d'âge au sein de cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie et à la radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité de l'ondansétron étaient semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées et vomissements postopératoires

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

CONTRE-INDICATIONS

- ONDISSOLVE® ODF (ondansétron) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui le composent. Pour obtenir une liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

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.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système 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.

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT : L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la dose et du taux de perfusion. 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypocalcémie et à l'hypomagnésémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

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

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

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

Système nerveux

Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques : Des manifestations menaçant la vie des patients et ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris l'ondansétron, lorsque ces agents sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent comprendre les suivants : modifications de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), instabilité autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Comme ces syndromes peuvent entraîner des troubles pouvant menacer la vie du patient, on doit cesser le traitement en présence de manifestations semblables et instaurer le traitement symptomatique de soutien. Si le traitement concomitant par l'ondansétron et un médicament influant sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance d'une dose de 8 mg d'ondansétron administrée par voie intraveineuse a diminué de façon significative, et la demi-vie sérique a significativement augmenté. Dans les cas d'atteinte hépatique modérée ou sévère, il est par conséquent recommandé de réduire la dose et de ne pas dépasser 8 mg/jour. La dose peut être administrée en une seule fois, par voie orale ou intraveineuse.

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

métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les agents qui déclenchent ou inhibent la libération de ces enzymes peuvent modifier la clairance et, par conséquent, la demi-vie de l'ondansétron. Compte tenu des données existantes, on ne recommande pas d'ajuster la posologie de ce dernier chez les sujets qui prennent des médicaments métabolisés par cette voie enzymatique.

Appareil digestif

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

Reproduction

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

Avant d'entreprendre un traitement par ONDISSOLVE[®] ODF chez une femme apte à procréer, il faut lui faire savoir que ces médicaments peuvent être nocifs pour le fœtus. Il est recommandé aux femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active et qui sont traitées par ONDISSOLVE[®] ODF d'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.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de l'ondansétron chez la femme enceinte n'a pas été établie. Chez l'animal, l'ondansétron n'est pas tératogène. Cependant, étant donné que les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réaction chez l'humain, l'utilisation d'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Nous disposons de peu de données sur l'innocuité de l'ondansétron pendant la grossesse, et les observations recueillies dans le cadre des études pharmacoépidémiologiques ont donné des résultats variables.

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas de malformations congénitales chez des enfants nés de femmes traitées par de l'ondansétron pendant leur grossesse. Ces rapports sont toutefois insuffisants pour établir une relation causale entre l'utilisation de ces médicaments et ces anomalies.

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.

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

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

Cardiovasculaire :

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

Système nerveux central :

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

Peau :

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

Trouble oculaire :

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

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 :

Des augmentations transitoires du taux de SGOT et de SGPT, dépassant de deux fois la limite supérieure de la normale, ont été observées chez environ 5 % des patients. Ces augmentations ne semblaient pas liées à la dose ni à la durée du traitement. Il existe des rapports sur des cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des cancéreux recevant des médicaments de façon

concomitante, y compris des produits chimiothérapeutiques et des antibiotiques pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas claire. Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

Divers :

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

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

Troubles immunitaires :

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

Troubles cardiovasculaires :

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

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QTc, des torsades de pointes, une fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque et une mort soudaine ont été signalées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

Trouble oculaire :

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

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

Troubles hépatobiliaires :

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

Troubles du système nerveux :

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

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Interactions médicamenteuses graves**

- **Apomorphine (voir CONTRE-INDICATIONS)**

Interactions médicament-médicament

Des études spécifiques démontrent qu'il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques lorsque l'ondansétron est administré avec de l'alcool, du témazépam, du furosémide, du tramadol ou du propofol.

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 1A2. Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron pouvant pallier une hausse ou une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté que 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. Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition d'une enzyme ou du ralentissement de l'activité enzymatique (p. ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP 2D6).

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

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halpéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, 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 l'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.

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

Tramadol : Des études menées auprès d'un nombre limité de sujets indiquent que l'ondansétron peut réduire l'effet analgésique du tramadol.

Apomorphine : Compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'ondansétron a été administré avec du chlorhydrate d'apomorphine, l'emploi concomitant de ces médicaments est contre-indiqué (voir CONTRE-INDICATIONS).

Médicaments sérotoninergiques : Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (y compris les triptans, les ISRS, IRSN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl).

et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pertazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments pouvant altérer le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézolide [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible), et le bleu de méthylène; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Systeme nerveux).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'ondansétron provoque un allongement de l'intervalle QTc dont l'ampleur est proportionnelle à la dose administrée.

Posologie recommandée et modification posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte :

Chimiothérapie fortement émétogène (p. ex., traitement comprenant du cisplatine)

L'efficacité de l'ondansétron 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.

Post-chimiothérapie :

Après les 24 premières heures, ONDISSOLVE® ODF peut être administré par voie orale à raison de 8 mg toutes les 8 heures^a pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

Chimiothérapie moins émétogène (p. ex., traitement comprenant du cyclophosphamide, de la doxorubicine, de l'épirubicine, du fluorouracile et du carboplatine)

Dose initiale :

ONDISSOLVE® ODF de 8 mg par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie.

Post-chimiothérapie :

ONDISSOLVE® ODF à 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

Chez l'enfant

À ce jour, l'utilisation clinique de l'ondansétron pour le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie chez l'enfant est limitée, mais ce médicament s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. Après le

^a L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie n'a été établie que chez les adultes recevant une chimiothérapie comportant des agents moins émétogènes. Dans les cas de chimiothérapie plus émétogène, la décision d'administrer le médicament 2 ou 3 fois par jour doit se fonder sur l'évaluation des besoins et la réponse de chaque patient.

traitement, ONDISSOLVE® ODF à 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heures^b, ou pendant une période pouvant atteindre 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques. Par conséquent, ONDISSOLVE® ODF n'est pas indiqué chez les enfants de 3 ans et moins (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez les adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie :

Chez l'adulte :

Dose initiale :

ONDISSOLVE® ODF à 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

Post-radiothérapie :

ONDISSOLVE® ODF à 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures^b après une séance de traitement, pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

Chez l'enfant :

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les enfants. ONDISSOLVE® ODF n'est pas indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et des vomissements causés par la radiothérapie chez les enfants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

L'efficacité et la tolérabilité du médicament chez les personnes âgées de plus de 65 ans se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez ces patients.

Nausées et vomissements postopératoires :

Chez l'adulte :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, ONDISSOLVE® ODF peut être administré par voie orale à raison d'une seule dose de 16 mg une heure avant l'anesthésie.

^b L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie n'a été établie que chez les adultes recevant une chimiothérapie comportant des agents moins émétogènes. Dans les cas de chimiothérapie plus émétogène, la décision d'administrer le médicament 2 ou 3 fois par jour doit se fonder sur l'évaluation des besoins et la réponse de chaque patient.

Chez l'enfant :

ONDISSOLVE® ODF n'a pas été employé chez les enfants pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements postopératoires, et son utilisation dans ce contexte n'est pas indiquée (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

L'expérience clinique dans l'emploi de l'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Patients présentant une atteinte rénale ou hépatique :

Atteinte rénale :

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose ou la fréquence d'administration quotidienne, ni la voie d'administration.

Atteinte hépatique :

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg d'ONDISSOLVE® ODF est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose et de ne pas dépasser 8 mg par jour chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie intraveineuse ou orale **(Remarque : La seule forme posologique offerte pour ONDISSOLVE® ODF est le film à désintégration orale. Par conséquent, lorsqu'une injection d'ondansétron est recommandée, on doit consulter une monographie de l'ondansétron pour injection).**

Aucune étude n'a été menée à ce jour chez des patients souffrant d'un ictère.

Métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine

La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose unique de 8 mg d'ondansétron par voie intraveineuse 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. Aucune modification de la dose quotidienne ni de la fréquence d'administration n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine.

Administration

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

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

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

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

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 secondaires légers. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron; par conséquent, quand un surdosage est soupçonné, on doit administrer un traitement symptomatique et d'appoint au besoin.

Toute prise en charge supplémentaire doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre antipoison de la région, le cas échéant.

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

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

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

La chimiothérapie cytotoxique et la radiothérapie sont associées à la libération de sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine, 5-HT) des cellules entérochromaffines de l'intestin grêle, qui

déclencherait vraisemblablement un réflexe de vomissement en stimulant les récepteurs 5-HT₃ situés sur les fibres afférentes du vague. L'ondansétron peut bloquer le déclenchement de ce réflexe. L'excitation des fibres afférentes du vague peut aussi provoquer la libération de sérotonine de la zone de déclenchement des chimiorécepteurs de l'*area postrema*, située dans le plancher du quatrième ventricule. Par conséquent, le pouvoir antiémétique de l'ondansétron s'expliquerait par son action antagoniste sur la sérotonine spécifiquement aux récepteurs 5-HT₃ situés sur les neurones des systèmes nerveux périphérique ou central, ou les deux.

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

Pharmacodynamie

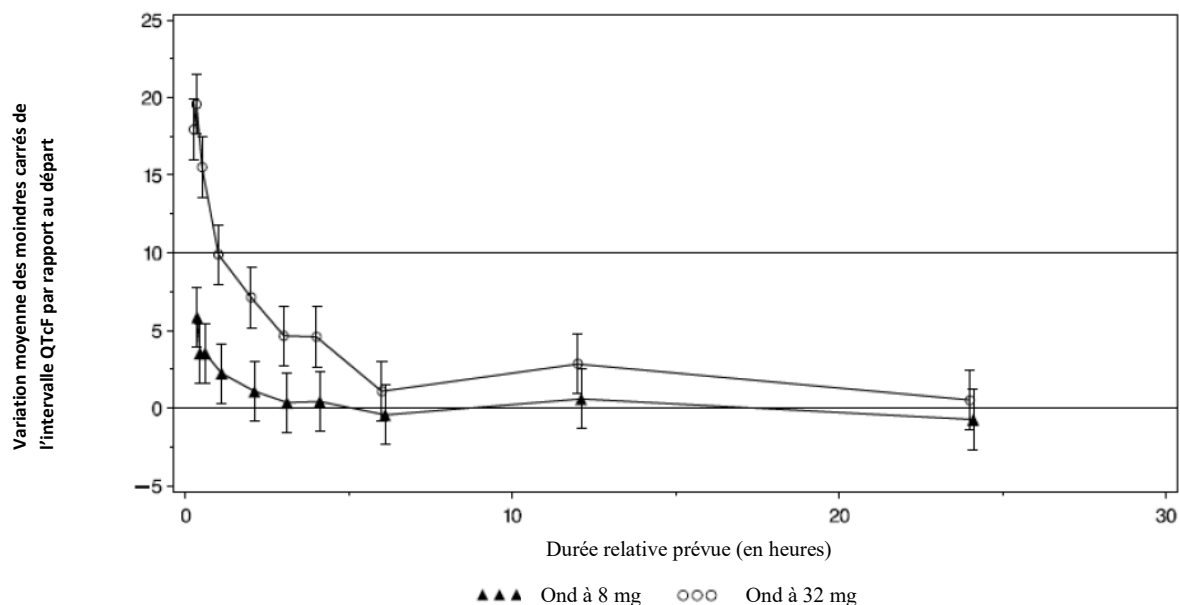
Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme humain ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, notamment CYP 1A2, CYP 2D6 et CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 3A4 joue un rôle de premier plan dans le métabolisme global de l'ondansétron. Étant donné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

Électrocardiographie

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

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

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



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

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

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1½ heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. 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. 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.

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

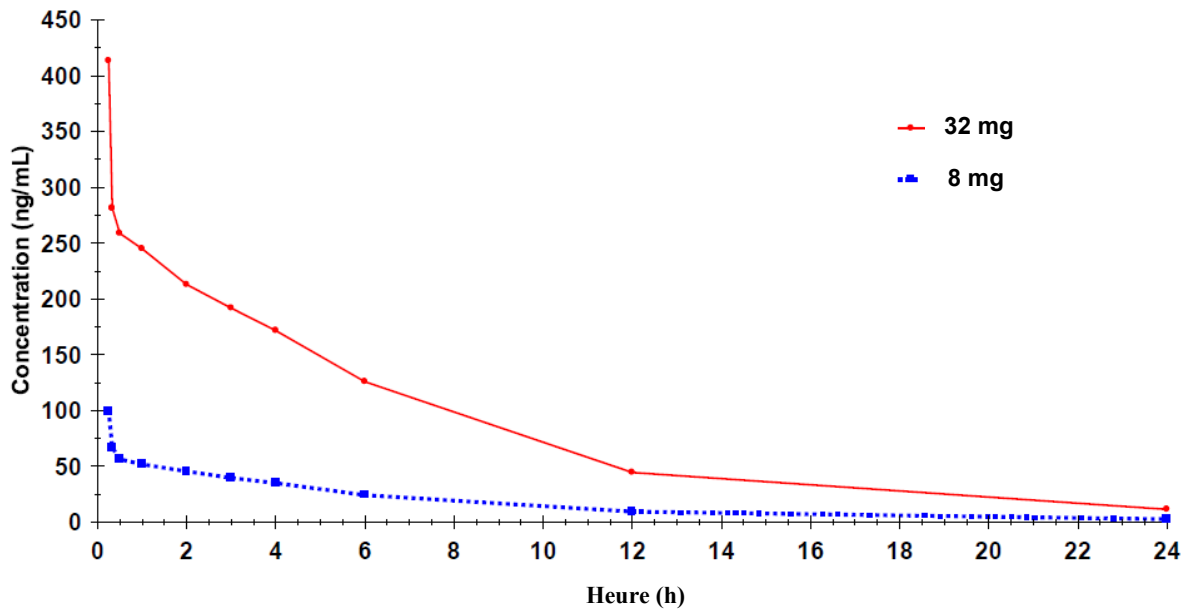
Administré par voie orale ou i.v., l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %) 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.

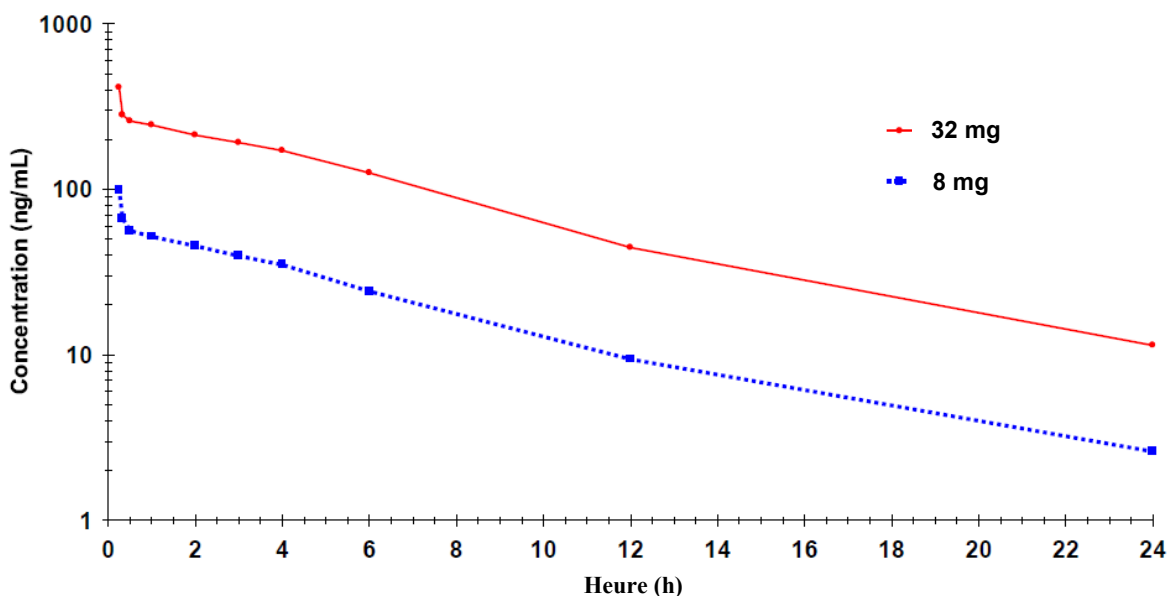
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

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

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne, on a observé une réduction de l'aire sous la courbe (ASC), de la concentration maximale (C_{max}) et de la demi-vie de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance du médicament. Toutefois, en raison de la variabilité inter-sujets dans les données recueillies jusqu'à maintenant, aucun ajustement de la posologie ne peut être recommandé (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

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 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 (\geq 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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Chez la personne âgée).

Les données modélisées plus récentes sur les concentrations plasmatiques d'ondansétron et la réponse à l'exposition au médicament permettent de prévoir que l'effet sur l'intervalle QTcF sera plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes. L'administration du médicament chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans est l'objet de recommandations posologiques particulières.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

ONDISSOLVE[®] ODF (ondansétron) doit être conservé entre 15 °C et 30 °C.

INSTRUCTIONS DE MANUTENTION PARTICULIÈRES

Gardez l'emballage en papier d'aluminium fermé hermétiquement pour protéger le produit de l'humidité. Voir également POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

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

Les films à désintégration orale ONDISSOLVE[®] ODF contiennent également les produits suivants : poly(alcool de vinyle), poly(éthylèneglycol) 1000, acésulfame-potassium, glycérol anhydre, oxyde de titane, amidon de riz, lévomenthol et polysorbate 80.

Les films à désintégration orale ONDISSOLVE[®] ODF sont emballés dans un paquet constitué d'une feuille composite, de LDPE, de papier d'aluminium et de Surlyn, qui sera ouvert et

enlevé avant l'utilisation. Les paquets en papier d'aluminium sont dans une boîte en carton contenant 10 films par boîte.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

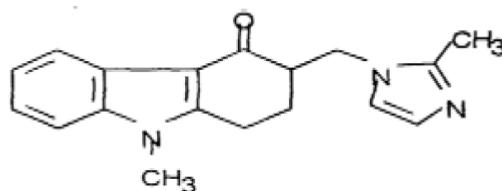
Nom propre : Ondansétron

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{18}H_{19}N_3O$
293.4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative a été effectuée en octobre 2007, chez des participants à jeun, en utilisant ONDISSOLVE® ODF, et le produit de référence ZOFRAN® Zydys lingual (fabriqué par GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG).

L'étude consistait en un essai croisé équilibré, randomisé et ouvert, à dose unique, mené sur deux périodes, avec une période de sevrage de 7 jours. Les deux traitements ont été examinés après avoir été administrés à 24 jeunes hommes et femmes en bonne santé. Les participants ont été affectés aléatoirement à une des séquences de traitement. Tous les participants ont terminé l'étude conformément au protocole.

Ondansétron (1 × 8 mg) D'après les données mesurées – Sujets à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)

Paramètre	ONDISSOLVE® ODF	ZOFRAN® Zydys Lingual à 8 mg [†]	Ratio en % de moyennes géométriques	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _T (ng.h/mL)	176,0 193,9 (42,5)	184,9 201,3 (39,36)	95,19	87,49-103,58
ASC _I (ng.h/mL)	182,9 202,7 (43,8)	195,9 214,2 (40,2)	93,34	85,01-102,49
C _{MAX} (ng/mL)	26,602 28,378 (35,0)	27,070 28,650 (32,3)	98,27	91,33-105,74
T _{MAX} [§] (h)	2,14 (34,2)	2,31 (37,0)		
T _{1/2} [§] (h)	5,02 (22,4)	5,79 (33,6)		

[†] ZOFRAN® Zydys Lingual à 8 mg (comprimés à désintégration orale), fabriqué par GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, et acheté en Allemagne.

[§] Exprimé(e) en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

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

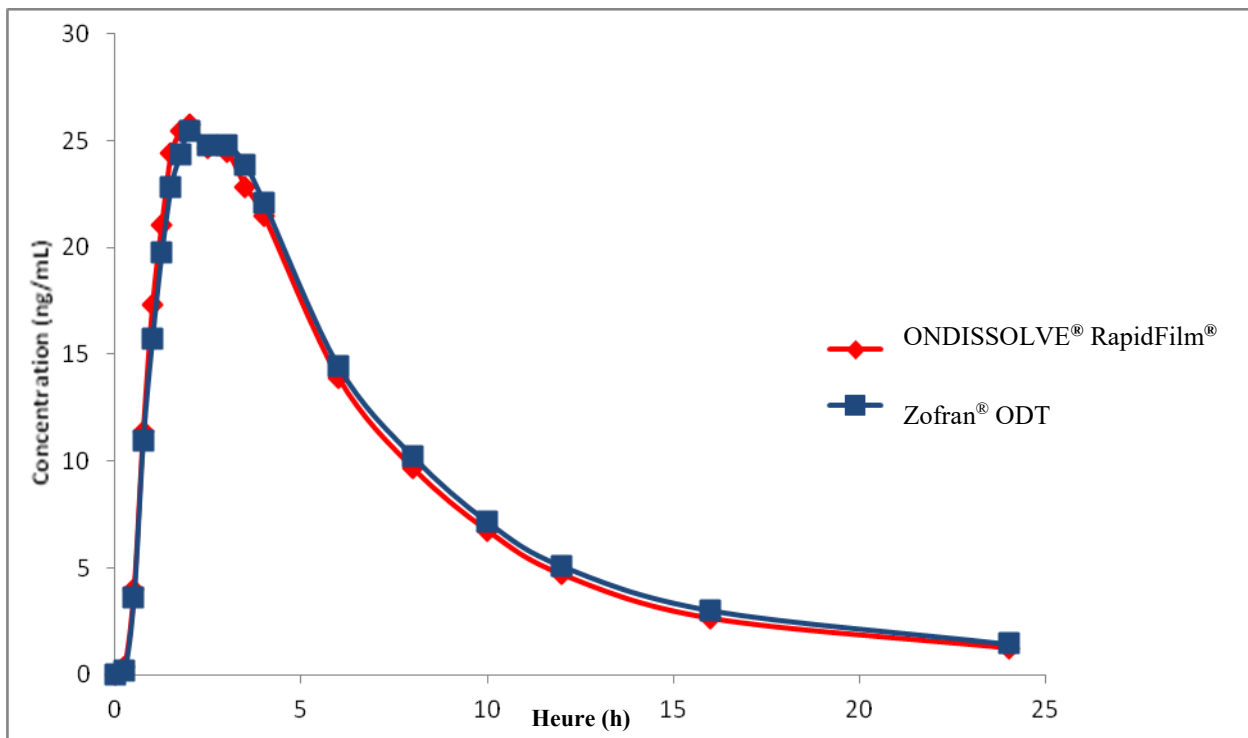


Figure 1 : Concentrations plasmatiques moyennes d'ondansétron en fonction du temps obtenues après l'administration d'une seule dose orale d'ONDISSOLVE® ODF à 8 mg par rapport à Zofran® à 8 mg en comprimés à désintégration orale.

Résultats des études

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

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

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

Prévention des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures **						
	Traitement prophylactique par voie orale			Traitement prophylactique par voie i.v.		
Dose	Ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>	Ondansétron 4 mg i.v.	Placebo	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	253	250		136	139	
Réponse au traitement 0 épisode de vomissements	126 (50 %)	79 (32 %)	< 0,001	103 (76 %)	62 (46 %)	< 0,001

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

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

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

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie :

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.

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.

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.

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 %).

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

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.

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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrocardiographie).

Pharmacocinétique :

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 glucurono- et d'une sulfoconjuguaison. 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.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie :

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.

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

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

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.

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

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

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

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

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

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	

Études de carcinogénicité

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.

Études de 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.

Reproduction et tératologie

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'organogénèse, 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.

RÉFÉRENCES

1. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S21-S24.
2. Bowman A, Allan SG, Warrington PS, Whelan JM, Smyth JM. Clinical trials and pharmacokinetics of ZOFTRAN[®], a new antiemetic effective against platinum-induced vomiting. *Proceedings of the European Conference of Clinical Oncologists* 1987; 1063.
3. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC, Tyers MB. Pharmacological properties of ZOFTRAN[®], a novel antagonist of 5-HT₃ receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 94:397-412.
4. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists. *Reviews in Neurosciences* 1988; 2:41-65.
5. Craig JB, Powell BL: Review. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987; 293:34-44.
6. Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet J-C, Ford HT, Challoner T, Coombes RC. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by ZOFTRAN[®], a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; i:1461-1463.
7. Cunningham D, Turner A, Hawthorn J, Rosin RD. Ondansetron with and without dexamethasone to treat chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1989; i:1323.
8. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T. The efficacy and safety of ZOFTRAN[®] in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:137-139.
9. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61(1):56-60.
10. Higgins GA, Kilpatrick GT, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB. 5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97:247-255.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (ONDISSOLVE^{MC} ODF) when used as an anti-emetic in patients receiving anti-cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:659-662.
12. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(1):42-46.
13. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J. ZOFTRAN[®], a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:389-391.

14. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S. Control of radiation-induced emesis with ZOFTRAN[®]. Proc Am Soc Clin Oncol 1988; 7:1089.
15. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25(Suppl):S29-S33.
16. Schmoll HJ. The role of ondansetron in the treatment of emesis induced by noncisplatin- containing chemotherapy regimens. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25(Suppl. 1):S35-S39.
17. Smith DB, Newlands ES, Spruyt OW, Begent RHJ, Rustin GJS, Mellor B, Bagshawe KD. Ondansetron plus dexamethasone: Effective anti-emetic prophylaxis for patients receiving cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer 1990; 61(2):323-324.
18. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB. Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist ZOFTRAN[®]. Cancer Treatment Rev. 1987; 14:333-336.
19. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 25(Suppl. 1):S15-S19.
20. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J : ZOFTRAN[®] in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. Proc European Soc Clin Oncol 1988; 13:267.
21. Monographie de ZOFTRAN[®] (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) en comprimés, solution orale et solution injectable; monographie de ZOFTRAN[®] ODT (ondansétron) en comprimés à dissolution orale. Novartis Pharma Canada Inc. Date de révision : 08 janvier 2019 (Contrôle#221541).

[®] Marque déposée de Takeda GmbH, utilisée sous licence.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ONDISSOLVE® ODF

Film à désintégration orale d'ondansétron

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'ONDISSOLVE® ODF (ondansétron) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ONDISSOLVE® ODF. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

ONDISSOLVE® ODF ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle ONDISSOLVE® ODF (ondansétron). Il fait partie des antiémétiques.

ONDISSOLVE® ODF sert à :

- prévenir les nausées (envie de vomir) et les vomissements durant le traitement du cancer (chimiothérapie et radiothérapie);
- prévenir et à traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements.

ONDISSOLVE® ODF aide à empêcher la libération de cette substance, prévenant ainsi les nausées et les vomissements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ONDISSOLVE® ODF si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de ONDISSOLVE® ODF (voir *Les ingrédients non médicinaux sont*)
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicamenteux est :

ONDISSOLVE® ODF contient de l'ondansétron comme ingrédient médicamenteux.

Les ingrédients non médicinaux sont :

ONDISSOLVE® ODF contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : acésulfame potassium, glycérol anhydre, lévomenthol, polysorbate 80, polyéthylène glycol 1000, poly(alcool de vinyle), amidon de riz et dioxyde de titane.

La présentation :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est déconseillé d'utiliser ONDISSOLVE® ODF pendant la grossesse.

L'allaitement n'est pas recommandé durant le traitement par ONDISSOLVE® ODF parce que les ingrédients qu'ils contiennent pourraient passer dans le lait maternel, ce qui pourrait être nocif pour votre bébé.

ONDISSOLVE® ODF peuvent être nocifs pour le bébé à naître. Si vous êtes une femme apte à procréer, votre médecin ou votre professionnel de la santé vérifiera si vous êtes enceinte et, au besoin, réalisera un test de grossesse avant que vous commenciez votre traitement par l'un de ces médicaments. Vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par ONDISSOLVE® ODF. Consultez votre médecin pour savoir quelles options s'offrent à vous en matière de contraception.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ONDISSOLVE® ODF si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent ONDISSOLVE® ODF;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à ONDISSOLVE® ODF, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, si vous avez des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursouffures sur le corps ou de l'urticaire, **communiquez immédiatement avec votre médecin. Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous indique de continuer le traitement.**

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare, mais pouvant menacer votre vie, qui peut se produire si vous prenez ONDISSOLVE® ODF avec certains médicaments. Il peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Prenez soin de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec presque tous les médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Afin d'éviter des réactions pouvant mettre votre vie en danger, mentionnez à votre professionnel de la santé **TOUS** les médicaments que vous prenez, y compris ceux qui ont été prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce. Il est important que votre médecin connaisse tous vos médicaments afin que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible. Dites à votre médecin si vous prenez de la carbamazépine, de la phénytoïne ou de la rifampicine. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol, ONDISSOLVE® ODF pourrait réduire son efficacité.

Prenez soin également de mentionner à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- d'autres médicaments qui peuvent perturber le rythme cardiaque;
- des antipsychotiques;
- des antidépresseurs;
- des antibiotiques ou antifongiques;
- des analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);
- d'autres médicaments pour traiter les nausées et les vomissements;
- des médicaments antiasthmatiques;
- des médicaments anticancéreux;
- des diurétiques
- d'autres médicaments qui influencent la production de sérotonine, y compris les ISRS*, les IRSN**, les triptans, les IMAO*** (y compris le linézolide [un antibiotique] et le bleu de méthylène), des médicaments contenant du tryptophane ou le millepertuis.

* ISRS (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine) – utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., escitalopram, citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline.

** IRSN (inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline) – employés pour traiter la dépression ou l'anxiété, p. ex., duloxétine, venlafaxine, desvenlafaxine.

*** IMAO (inhibiteurs de la monoamine-oxydase) – utilisés pour traiter la dépression, la maladie de Parkinson, p. ex., phenelzine, rasagiline, sélégiline.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Sur l'étiquette du contenant de votre médicament, vous devriez trouver des renseignements sur la fréquence des prises et la dose à prendre chaque fois. Si tel n'est pas le cas ou si vous avez des doutes, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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 médecin.

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

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

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



Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

La dose que vous prendrez et la fréquence des prises dépendront du risque de nausées et de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : Vous pourriez recevoir l'ondansétron avant et/ou après la chimiothérapie. La dose d'ONDISSOLVE® ODF varie de 8 à 24 mg par jour (par voie orale) pendant une période allant jusqu'à 5 jours, selon les nausées et/ou vomissements que vous pourriez avoir à cause de la chimiothérapie.

Enfants (4 à 12 ans) : Après la chimiothérapie, prendre 4 mg par voie orale (par la bouche), toutes les 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie

Adultes : Prendre 8 mg par voie orale (par la bouche), 1 à 2 heures avant la radiothérapie. Après une séance de radiothérapie, prendre 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

Adultes : Prendre 16 mg par voie orale (par la bouche) une heure avant l'anesthésie.

Si vous avez des problèmes de foie, votre dose pourrait être changée. Suivez les directives de votre médecin.

Surdose :

En cas d'une surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

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

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

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, ne conservez pas votre médicament, sauf si le médecin vous le demande.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quand vous prenez ONDISSOLVE® ODF, il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation. Une pression artérielle basse et le hoquet ont également été signalés, mais peu fréquemment.

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

Si vos nausées ou vos vomissements persistent après avoir pris ONDISSOLVE® ODF, consultez votre médecin.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Fréquence	Effets secondaires/ symptômes	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
Peu fréquents	Problèmes cardiaques, p. ex., accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine		X
	Convulsions		X
	Roulement des yeux		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Fréquence	Effets secondaires/ symptômes	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
	vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements		X
Rares	Problèmes de la vue, p. ex., vision brouillée	X	
	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, de l'urticaire, un pouls rapide		X
	Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissement)		X
	Syndrome sérotoninergique : des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise concomitante de l'ondansétron et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, 		X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effets secondaires/ symptômes	Consultez votre médecin ou votre pharma- cien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédia- tement des soins d'urgence
	transpiration, frissons		
Très rares	Problèmes de la vue, p. ex., cécité passagère Signes de réactions cutanées graves (éruptions cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche, et desquamation [peau qui pèle])	X	X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si ONDISSOLVE® ODF cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

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

ONDISSOLVE® ODF doit être conservé entre 15 °C et 30 °C.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas : Ce médicament est pour vous et ne peut être prescrit que sur ordonnance d'un médecin. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Ce feuillet ne contient pas tous les renseignements sur votre médicament. Si vous avez des questions qui demeurent sans réponse ou que certains détails vous inquiètent, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce feuillet plus tard. Alors, **ne le jetez pas** tant que vous n'aurez pas fini de prendre votre médicament.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <https://www.takeda.com/fr-ca> ou en communiquant avec le promoteur, Takeda Canada Inc., au 1-866-295-4636

Ce dépliant a été préparé par Takeda Canada, Inc., Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 28 novembre 2019

® Marque déposée de Takeda GmbH, utilisée sous licence.
Produit utilisé sous licence de APR Applied Pharma Research SA, Suisse.