

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **APO-ONDANSETRON** **Comprimés de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté**

Comprimés d'ondansétron, 4 mg et 8 mg (comme chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>)

**APOTEX INC.**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto, Ontario**  
**M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :**  
**14 août 2017**

**N° de contrôle : 207263**

## Table de matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
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.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	20
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	24
MICROBIOLOGIE.....	26
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	29
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>31</b>

## APO-ONDANSETRON

### Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés, 4 mg et 8 mg	Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylèneglycol, povidone, et stéarate de magnésium.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

### Adultes

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

- pour la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie émetogène (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)

#### *Post-chimiothérapie*

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 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué chez les enfants de 3 ans et moins.

#### *Post-radiothérapie*

L'innocuité et l'efficacité de l'ondansétron après une radiothérapie n'ont pas été établies dans aucun groupe d'âge de cette population; son utilisation au sein de celle-ci n'est donc pas indiquée.

***Nausées et vomissements postopératoires***

L'innocuité et l'efficacité de l'ondansétron pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires n'ont pas été établies dans aucun groupe d'âge de cette population; son utilisation au sein de celle-ci n'est donc pas indiquée.

**Gériatrie (> 65 ans)****Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie et à la radiothérapie**

L'efficacité et la tolérabilité d'ondansétron se sont révélées 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 d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. APO-ONDANSETRON n'est donc pas indiqué dans cette population.

**CONTRE-INDICATIONS**

- APO-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui le composent. Pour obtenir 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****Immunitaire**

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

## **Cardiovasculaire**

**Allongement de l'intervalle QT :** L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie). L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc dépend 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 selon l'ampleur de l'allongement QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou se manifester par des étourdissements, des palpitations, une syncope ou des 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 présentant ou pouvant présenter un allongement de l'intervalle QTc, y compris ceux atteints d'insuffisance cardiaque congestive ou de bradyarythmie, et ceux prenant d'autres produits médicamenteux qui allongent l'intervalle QT ou provoquent des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypocalcémie et à l'hypomagnésémie avant de commencer l'administration de l'ondansétron.

Dans la population générale, les facteurs de risque de torsade de pointes incluent entre autres :

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

Ondansétron ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

## **Neurologique**

**Syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques :** Des manifestations menaçant la vie des patients et ressemblant au syndrome sérotoninergique ou au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, y compris l'ondansétron, lorsque ces agents 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 de majorer la dose (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Le produit 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 P<sub>450</sub> responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Comme l'ondansétron est métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P<sub>450</sub>, 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 cependant pas d'adapter la posologie de ce dernier chez les sujets qui prennent des médicaments métabolisés par cette voie enzymatique.

## **Gastro-intestinale**

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

## **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.

**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.*

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

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

### **Cardiovasculaire :**

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

### **Système nerveux central :**

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

### **Peau :**

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

**Troubles oculaires :**

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

**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 :**

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

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

**Troubles immunitaires :**

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

**Troubles cardiovasculaires :**

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

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'ECG incluant un allongement de l'intervalle QTc (torsade de pointes), une fibrillation ventriculaire, un arrêt cardiaque et une mort soudaine ont été signalés (voir 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 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 principalement pendant ou après la perfusion i.v. d'ondansétron.

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

Des manifestations ressemblant au syndrome sérotoninergique et au syndrome malin des neuroleptiques ont été signalées avec des antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, y compris l'ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir 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 le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse bulleuse toxique). Ces cas sont survenus chez des patients qui prenaient d'autres médicaments pouvant être associés à ces réactions bulleuses.

**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 P<sub>450</sub> : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 1A2. Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron pouvant pallier à une hausse ou à 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 (par ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP 2D6).

**Médicaments qui allongent l'intervalle QTc :** L'emploi concomitant de l'ondansétron et de médicaments qui allongent 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 à des torsades de pointes comprennent, entre autres, ceux de la liste suivante. La classe chimique/pharmacologique est citée même si tous les médicaments de cette classe ne sont pas forcément à l'origine de l'allongement de l'intervalle QTc et/ou des torsades de pointes :

- Antiarythmiques de classe 1A (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide)
- Antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone)
- Antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone)
- Antiémétiques (p. ex., dolasétron, 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, télicycline, tacrolimus)
- Quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine)
- Antipaludiques (p. ex., quinine, chloroquine)
- Antifongiques de type « azole » (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole)
- Inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat)
- Agonistes des récepteurs bêta 2-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol)

**Médicaments causant des anomalies électrolytiques :** Il est déconseillé d'utiliser APO-ONDANSETRON en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent, entre autres :

- Les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques ou des diurétiques apparentés

- Les laxatifs et les lavements
- L'amphotéricine B
- Les corticostéroïdes à forte dose

Les listes ci-dessus de médicaments pouvant interagir avec l'ondansétron ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter des sources d'information à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc ou causent des déséquilibres électrolytiques, ainsi 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 la section CONTRE-INDICATIONS).

**Médicaments sérotoninergiques :** Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (y compris les triptans, les ISRS, IRSN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pertazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments pouvant altérer le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézolide [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible], et le bleu de méthylène; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

L'ondansétron provoque un allongement de l'intervalle QTc dont l'ampleur est proportionnelle à la dose administrée. Chez les patients traités par voie i.v., cet effet devrait être plus marqué lorsque le médicament est administré en perfusion rapide. Dans tous les cas, on administrera de préférence la dose minimale efficace en perfusion lente.

**Remarque :** Lors de l'utilisation de l'ondansétron pour injection, la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection devrait être consultée.

### Posologie recommandée et modification posologique

**Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :**

*Chez l'adulte :*

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

*Dose initiale pour la prévention des vomissements durant les 24 premières heures de la chimiothérapie :*

La dose initiale d'ondansétron doit être administrée avant la chimiothérapie, suivie de doses d'entretien adaptées à la sévérité anticipée des vomissements causés par les différents traitements anticancéreux. La dose habituelle d'ondansétron est de 8 mg par perfusion i.v. durant 15 minutes, administrés au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Une dose initiale de d'ondansétron atteignant au maximum 16 mg peut être administrée par perfusion i.v. durant 15 minutes. L'administration par voie i.v. d'une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être tentée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc proportionnel à la dose. Cet effet d'allongement de l'intervalle QTc devrait aussi être plus marqué en cas d'administration i.v. rapide. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Allongement de l'intervalle QTc; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamentmédicament, Médicaments allongeant l'intervalle QTc et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie).

Il faut diluer les doses d'ondansétron supérieures à 8 mg et pouvant atteindre au plus 16 mg dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %, puis les administrer par perfusion i.v. durant au moins 15 minutes. Les doses de 8 mg ou moins ne nécessitent aucune dilution et peuvent être administrées par perfusion i.v. durant 15 minutes.

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.

**Remarque : Lors de l'utilisation de l'ondansétron pour injection, la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection devrait être consultée.**

*Post-chimiothérapie :*

Après les 24 premières heures, APO-ONDANSETRON peut être administré par voie orale à raison de 8 mg toutes les 8 heures<sup>i</sup> 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 :*

8 mg d'ondansétron administrés par perfusion i.v. durant 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie; ou APO-ONDANSETRON 8 mg par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie.

---

<sup>i</sup> 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.

**Remarque : Lors de l'utilisation de l'ondansétron pour injection, la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection devrait être consultée.**

*Post-chimiothérapie :*

Un comprimé d'APO-ONDANSETRON 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

***Chez l'enfant :***

À ce jour, l'utilisation clinique d'ondansétron pour le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie chez l'enfant est limitée, mais ce produit s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. La forme injectable d'ondansétron doit être administrée par voie i.v. à raison de 3 à 5 mg/m<sup>2</sup> sur une période de 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Après le traitement, un comprimé d'APO-ONDANSETRON à 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heures<sup>i</sup>, pendant une période allant jusqu'à 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques (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 :

Un comprimé d'APO-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

Post-radiothérapie :

Un comprimé d'APO-ONDANSETRON à 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures<sup>ii</sup> après une séance de traitement, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

***Chez l'enfant :***

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les enfants. d'APO-ONDANSETRON n'est pas indiqué pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie chez les enfants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

***Chez la personne âgée :***

L'efficacité et la tolérabilité du produit 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.

<sup>i</sup> 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.

**Nausées et vomissements postopératoires :*****Chez l'adulte :***

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, APO-ONDANSETRON peut être administré par voie orale à raison d'une seule dose de 16 mg une heure avant l'anesthésie. Ou bien, une dose unique de 4 mg non diluée peut être injectée par voie intraveineuse, de préférence en 2 à 5 minutes, et en pas moins de 30 secondes, au moment de l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires, il est recommandé d'administrer une dose unique de 4 mg non diluée, par injection intraveineuse, de préférence en 2 à 5 minutes, et en pas moins de 30 secondes.

**Remarque : Lors de l'utilisation de l'ondansétron pour injection, la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection devrait être consultée.**

***Chez l'enfant :***

Ondansétron n'a pas été employé chez les enfants pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements postopératoires. Ondansétron n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

***Chez la personne âgée :***

L'expérience clinique dans l'emploi d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée d'ondansétron n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les personnes âgées (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'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose et de ne pas dépasser 8 mg par jour chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Cette dose totale peut être donnée en une fois, par voie intraveineuse ou orale.

**Remarque : Lors de l'utilisation de l'ondansétron pour injection, la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection devrait être consultée.**

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 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. 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.

**Remarque : Lors de l'utilisation de l'ondansétron pour injection, la monographie du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté pour injection devrait être consultée.**

## **SURDOSAGE**

Pour le traitement d'un surdosage soupçonné, contactez 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 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.

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'ipécac dans les cas de surdosage 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 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. 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**

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

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

Le 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 P<sub>450</sub>, 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.

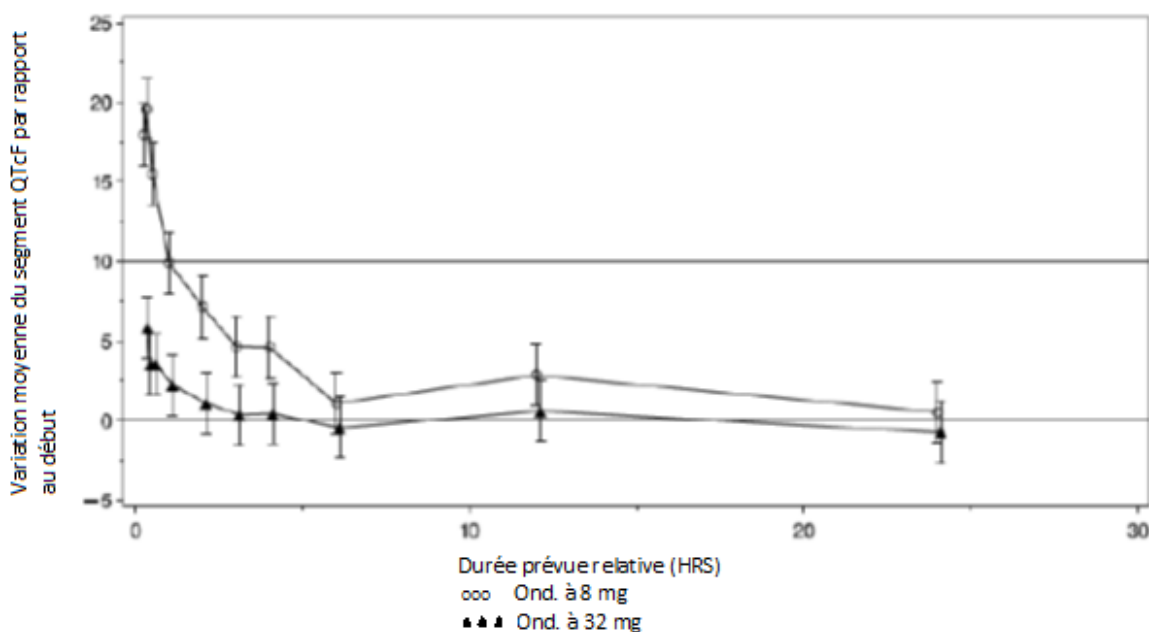


## Électrocardiographie

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 (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en bonne santé. On a évalué des doses uniques de 8 mg et 32 mg d'ondansétron, administrées 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 de 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 ms (21,5 ms) à 20 minutes. À la plus faible dose évaluée de 8 mg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé de 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 ms (7,8 ms) à 15 minutes. On s'attend à ce que l'ampleur de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grande si 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 du 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



On n'a pas réalisé d'étude ECG suivant l'administration de l'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 à 3,3) à l'état d'équilibre, ce qui implique une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % : -21,1 à 29,0).

L'ampleur de l'allongement de l'intervalle QTc avec la dose recommandée de 5 mg/m<sup>2</sup> administrée à des enfants n'a pas été étudiée, mais les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques permettent de prévoir une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC à 90 % : -2,8 à 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 1 ½ 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.

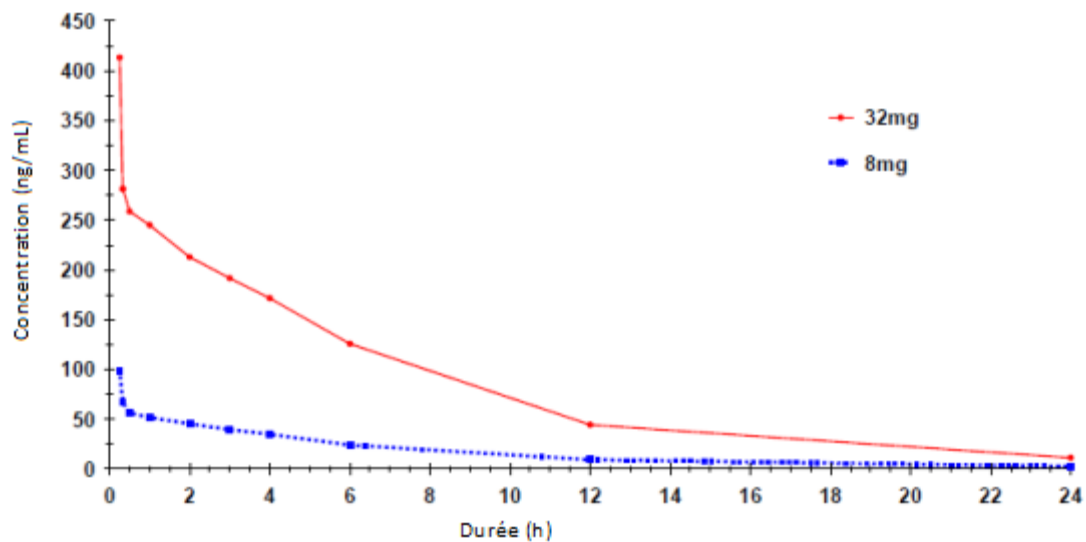
Administré par voie orale ou i.v., l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %)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

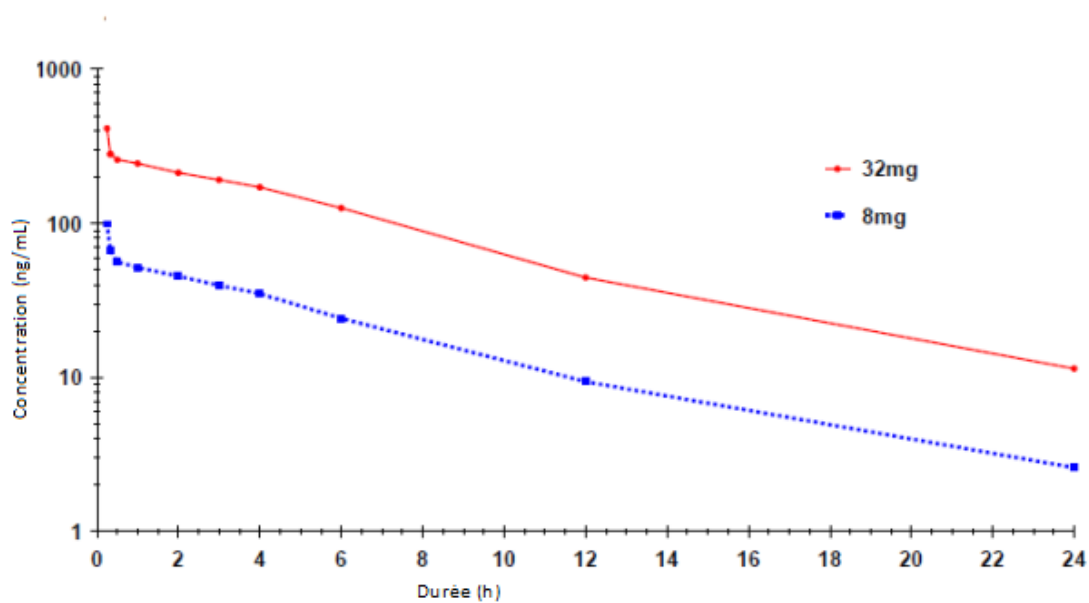
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

**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, on ne peut recommander d'ajuster la posologie sur la base de la variabilité entre les sujets des données recueillies jusqu'à maintenant (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 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 ( $\geq 65$  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 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Chez la personne âgée).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Les comprimés de APO-ONDANSETRON doivent être conservés à la température ambiante de la pièce (entre 15 °C et 30 °C) dans un flacon hermétique et à l'abri de la lumière.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés d'APO-ONDANSETRON (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) contient 4 mg ou 8 mg d'ondansétron base sous forme de chlorhydrate dihydraté. Les comprimés d'APO-ONDANSETRON contient aussi les excipients suivants : croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol, povidone, et stéarate de magnésium.

### **Disponibilité des formes galéniques**

#### **Comprimés d'APO-ONDANSETRON 4 mg :**

Jaune, pelliculé, ovale, non sécable, portant l'inscription « APO » d'un côté, et « OND4 » de l'autre. Chaque comprimé contient 4 mg d'ondansétron (comme chlorhydrate dihydraté). Disponible dans des bouteilles de 30, 50, 100 et 1 000 comprimés et des paquets de 10 comprimés en doses d'unité.

**Comprimés d'APO-ONDANSETRON 8 mg :**

Jaune, pelliculé, ovale, non sécable, portant l'inscription « APO » d'un côté, et « OND8 » de l'autre. Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansétron (comme chlorhydrate dihydraté). Disponible dans des bouteilles de 30, 50, 100 et 1 000 comprimés et des paquets de 10 comprimés en doses d'unité.

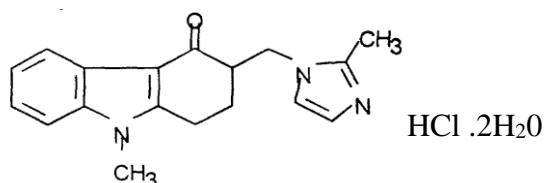
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

<b>Nom propre :</b>	Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté
<b>Nom chimique :</b>	Chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl)méthyl]-4H-carbazol-4-one dihydraté
<b>Formule moléculaire :</b>	$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ (chlorhydrate dihydraté) 365,9 g/mol (hydrochloride dihydraté)

#### **Formule développée :**



#### **Propriétés physicochimiques :**

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

log D = 2,2 à un pH de 10,60  
log D = 0,6 à un pH de 5,95

### ESSAIS CLINIQUES

#### Biodisponibilité comparative

Une étude comparative de disponibilité biologique a été entreprise en avril 2004, chez des sujets à jeun, utilisant APO-ONDANSETRON, et le produit de référence, comprimés de ZOFRAN® (fabriqué par GlaxoSmithKline). L'étude s'est composée d'une conception de croisement randomisée, bi-directionnelle, d'une dose unique (ondansétron de 1 x 8 mg), avec deux traitements et deux périodes et une période de lavage d'une semaine. Dix-sept (17) volontaires masculins en bonne santé ont été employés et tous ont achevé l'étude en sa totalité.

<b>Chlorhydrate d'ondansétron</b> <b>(1 x 8 mg)</b> <b>De données mesurées - à jeun</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (cv %)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>APO-ONDANSETRON</b>	<b>ZOFRAN<sup>®†</sup></b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)**</b>	<b>Intervalle de confiance 90 %**</b>
SSC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	202 208 (25)	191 196 (23)	105,6	99,9 - 111,6
SSC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	211 218 (27)	200 206 (25)	105,6	99,8 - 111,8
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	28,7 29,3 (22)	26,7 27,4 (25)	107,6	102,1 - 113,3
T <sub>MAX</sub> *(H)*	1,86 (24)	2,03 (21)		
T <sub>1/2</sub> * (H)*	5,28 (15)	5,12 (20)		

\* Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

\*\* Basé sur l'évaluation des moindres carrés.

† ZOFRAN<sup>®</sup>, comprimés 8 mg, met au marché par GlaxoSmithKline, USA Inc. ont été achetés aux États-Unis.

## Résultats d'études

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

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

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

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

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

Traitement des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures <sup>Δ</sup>			
	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 d'émèse	49 (47 %)	19 (16 %)	< 0,001

<sup>Δ</sup> La majorité des participants aux études sur la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires par 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 <sup>&amp;</sup>			
	Traitement par voie orale		
Dose	Ondansétron 8 mg 3 f.p.j. <sup>Δ</sup>	Métoclopramide 10 mg 3 f.p.j. <sup>Δ</sup>	Valeur de <i>p</i>
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement 0 épisode d'émèse	37 (97 %)	20 (45 %)	< 0,001

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

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

## 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-HT<sub>3</sub> sont présents à la fois en périphérie et sur les terminaisons du nerf vague. L'ondansétron agit vraisemblablement en prévenant l'activation de ces récepteurs ou des récepteurs localisés dans d'autres régions du système nerveux central. Les systèmes nerveux périphérique et central semblent être mis en jeu, car une vagotomie abdominale et une micro-injection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT<sub>1</sub> (maléate de méthiothépine) et 5-HT<sub>2</sub> (kétansérine) n'ont aucun effet.

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

Cette spécificité pharmacologique de l'ondansétron pourrait expliquer l'absence d'effets indésirables extrapyramidaux, qui sont fréquents avec le métoclopramide, médicament qui se fixe préférentiellement aux récepteurs dopaminergiques de sous-type D<sub>2</sub>.

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 auprès de volontaires (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 sulfoconjugaison. Le métabolisme de premier passage est important après administration orale.

L'ondansétron et ses métabolites sont rapidement et largement distribués dans les tissus, atteignant des concentrations supérieures à celles du plasma. Chez le rat et le chien, l'ondansétron se fixe de façon réversible aux tissus contenant de la mélanine et de l'élastine. Chez le rat et l'humain, la fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 73 %; chez le chien, elle est légèrement plus faible (60 %). L'ondansétron et ses métabolites ne traversent que très faiblement la barrière hémato-encéphalique.

### **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 DL<sub>50</sub> chez la souris et le rat ont généralement été bien tolérées. Les effets indésirables, y compris tremblements et comportement convulsif, ne se sont manifestés qu'à des doses approchant les valeurs létales.

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

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

### **Toxicité à long terme**

#### **Études de toxicité subaiguë :**

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

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

#### **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. Rapport tumeurs bénignes/malignes inchangé et correspondant bien au profil pathologique des animaux étudiés.
Rat	Orale	1-25 (dose max. 10)	2 ans	

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). 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 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.