

Ondansétron injectable, USP
2 mg/mL d'ondansétron
(sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)
Stérile
Antiemétique (antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Liquide/ondansétron à 2 mg/mL, Fioles à usage unique de 2 mL et de 4 mL	Sans agents de conservation. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
Intraveineuse	Liquide/ondansétron à 2 mg/mL, Fioles à doses multiples de 20 mL	Avec, comme agents de conservation, du méthylparaben et du propylparaben. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

L'Ondansétron injectable, USP (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;
- la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires.

Pédiatrie (< 18 ans)

Post-chimiothérapie

À ce jour, l'utilisation clinique de l'ondansétron 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 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'Ondansétron injectable, USP n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Post-radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de l'ondansétron après la radiothérapie chez des enfants de tout groupe d'âge n'ayant pas été établies, l'ondansétron n'est donc pas indiqué dans cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

L'innocuité et l'efficacité de l'ondansétron n'ayant pas été établies chez des enfants de tout groupe d'âge pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements postopératoires, l'ondansétron n'est donc pas indiqué dans cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Post-chimiothérapie et radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité de l'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 de l'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées étant limitée, l'ondansétron n'est donc pas indiqué dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- L'Ondansétron injectable, USP 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 **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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.

Rarement et principalement lors de l'administration intraveineuse d'ondansétron, des altérations transitoires de l'EKG incluant une prolongation de l'intervalle QT ont été signalées (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

L'Ondansétron injectable, USP ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le produit n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique grave, la clairance d'une dose de 8 mg d'ondansétron administrée par voie intraveineuse a diminué de façon significative et la demi-vie plasmatique 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 intraveineuse. Comme l'ondansétron est réputé pour augmenter le transit colique, les patients accusant une obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration du médicament.

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique de nombreux 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 cependant pas d'ajuster la posologie de ce dernier chez les sujets qui prennent des médicaments métabolisés par cette voie enzymatique.

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

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 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'EKG.

Système nerveux central : Il existe de rares rapports de convulsions. Des troubles du mouvement et des dyskinesies 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.

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 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.

Organes des sens : 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.

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 de l'ondansétron; le lien entre ces effets et l'ondansétron n'est toutefois pas toujours clairement établi.

Troubles généraux :

De cas rares de réactions d'hypersensibilité 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 une prolongation de l'intervalle QT ont été signalées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles oculaires :

Il y a eu des cas très rares de cécité transitoire à la suite du traitement par l'ondansétron et ce, 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 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 dyskésies ont été signalés sans séquelles cliniques persistantes probantes.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

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 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 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 (p. ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP 2D6).

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

La dose initiale de l'ondansétron injectable, USP doit être administrée avant la chimiothérapie, suivie de doses d'entretien adaptées selon la gravité anticipée des vomissements causés par les différents traitements anticancéreux. Le choix de la voie d'administration et de la dose d'ondansétron doit être souple; la dose peut varier de 8 à 32 mg/jour. L'intensité de la stimulation émétogène détermine le choix de la posologie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte :

Chimiothérapie fortement émétogène (p. ex., traitement comprenant du cisplatine)
Les schémas posologiques suivants d'ondansétron injectable se sont révélés efficaces pour prévenir les vomissements durant les 24 premières heures de la chimiothérapie :

Dose initiale : 8 mg d'ondansétron injectable administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes, 30 minutes avant la chimiothérapie;

ou

8 mg d'ondansétron injectable administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes, 30 minutes avant la chimiothérapie, suivis de 1 mg/h par perfusion continue pendant une période allant jusqu'à 24 heures;

ou

32 mg d'ondansétron injectable dilués dans 50 à 100 mL de solution physiologique salée, ou dans une autre solution pour perfusion i.v. compatible, et administrés par perfusion pendant au moins 15 minutes¹, 30 minutes avant la chimiothérapie.

Aucune différence significative n'a été observée dans la suppression des vomissements ou de l'intensité des nausées entre la dose unique de 32 mg, la dose unique de 8 mg et la dose de 8 mg suivie de la perfusion continue de 1 mg/heure pendant 24 heures.

Cependant, au cours de certaines études menées chez des patients soumis à une chimiothérapie et recevant des doses moyennes ou élevées de cisplatine, la dose unique de 32 mg s'est révélée nettement supérieure, sur le plan statistique, à la dose unique de 8 mg pour supprimer les vomissements.

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

Dose initiale : 8 mg d'ondansétron injectable administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes, 30 minutes avant la chimiothérapie.

Chez l'enfant : À ce jour, l'utilisation clinique de l'ondansétron 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. L'ondansétron injectable doit être administré par voie intraveineuse à raison de 3 à 5 mg/m² sur une période de 15 minutes, immédiatement avant la chimiothérapie. Pour les enfants de 3 ans ou 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 postopératoires :

Chez l'adulte : Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, l'ondansétron injectable peut être administré à raison d'une dose unique de 4 mg en injection intraveineuse lente 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 en injection intraveineuse lente.

Chez l'enfant : L'ondansétron n'a pas été employé chez les enfants pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements postopératoires (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.

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.

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 ou de la débrisoquine.

Administration

Administration des solutions pour perfusion intraveineuse

Compatibilité avec les solutions intraveineuses :

L'ondansétron injectable, USP (présentation sans agents de conservation) est compatible avec les solutions suivantes :

Dextrose à 5 % p/v pour injection;
Chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Mannitol à 10 % p/v pour injection;
Solution de Ringer pour injection;
Dextrose à 5 % p/v et chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Dextrose à 5 % p/v et chlorure de sodium à 0,45 % p/v pour injection;
Chlorure de potassium à 0,3 % p/v et chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Chlorure de potassium à 0,3 % p/v et dextrose à 5 % p/v pour injection;
Chlorure de sodium à 3 % p/v pour injection.

L'ondansétron injectable, USP (présentation avec agents de conservation) est compatible avec les solutions suivantes :

Dextrose à 5 % p/v pour injection;

Chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Dextrose à 5 % p/v et chlorure de sodium à 0,9 % p/v pour injection;
Dextrose à 5 % p/v et chlorure de sodium à 0,45 % p/v pour injection;
Chlorure de sodium à 3 % p/v pour injection.

Compatibilité avec d'autres médicaments : L'Ondansétron injectable ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la même seringue ou le même nécessaire à perfusion. L'ondansétron injectable peut être administré par perfusion intraveineuse à raison de 1 mg/h, p. ex., à partir d'un sac à perfusion ou à l'aide d'un pousse-seringue.

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

Présentations avec et sans agents de conservation d'ondansétron injectable :
Cisplatine – concentration maximale de 0,48 mg/mL administrée sur une période de 1 à 8 heures.

Présentation sans agents de conservation d'ondansétron injectable :
5-fluorouracile – concentration maximale de 0,8 mg/mL administrée à raison d'au moins 20 mL/heure. Des concentrations plus élevées de 5-fluorouracile peuvent faire précipiter l'ondansétron. La solution de 5-fluorouracile pour perfusion peut contenir jusqu'à 0,045 % p/v de chlorure de magnésium.

Carboplatine – concentration de 0,18 mg/mL à 9,9 mg/mL administrée sur une période de 10 à 60 minutes.

Ceftazidime – injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 250 à 2 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP.

Cyclophosphamide – injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 100 à 1 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP, à raison de 5 mL par 100 mg de cyclophosphamide.

Doxorubicine et épirubicine – injection i.v. en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 10 à 100 mg sous forme de solution à 2 mg/mL. Les préparations sous forme de poudre lyophilisée peuvent être reconstituées dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP.

Étoposide – concentration de 0,144 mg/mL à 0,25 mg/mL administrée sur une période de 30 à 60 minutes.

SURDOSAGE

À ce jour, il existe peu de données sur le surdosage d'ondansétron. Des doses uniques de 84 mg et de 145 mg, et même des doses quotidiennes aussi importantes que 252 mg, n'ont causé que des effets indésirables légers. Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'ondansétron; par conséquent, quand un surdosage est soupçonné, on doit administrer un traitement symptomatique et d'appoint au besoin.

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

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.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'ondansétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine. La manière précise dont il supprime les nausées et les vomissements causés par la chimiothérapie n'est pas connue.

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

Le 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.

Pharmacocinétique

La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. La perfusion intraveineuse continue de 1 mg/heure d'ondansétron 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 intraveineuse, 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 intraveineuse, la demi-vie de l'ondansétron est de 3 ou 4 heures environ; chez les personnes âgées, elle peut atteindre 6 à 8 heures.

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'ASC, de la C_{max} et de la T_{1/2} de l'ondansétron, ce qui a entraîné une augmentation marquée de la clairance du médicament. Selon les données recueillies jusqu'à maintenant, on ne recommande toutefois pas d'ajuster la posologie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

L'Ondansétron injectable, USP doit être conservé entre 15 et 30 °C. L'ondansétron injectable doit être conservé à l'abri du gel et de la lumière. L'ondansétron injectable ne doit pas être stérilisé à l'autoclave.

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

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

Les hôpitaux et les établissements de santé qui ont des programmes reconnus de préparation des solutions intraveineuses et qui utilisent des techniques aseptiques validées pour la préparation des solutions intraveineuses d'ondansétron injectable peuvent prolonger la durée de conservation du produit dans un mélange de dextrose à 5 % pour injection dans des sacs Viaflex, à la concentration de 0,14 mg/mL, jusqu'à 7 jours lorsqu'il est réfrigéré entre 2 et 8 °C.

Fiole à dose unique. Jeter toute portion inutilisée.

Fiole à doses multiples. Jeter toute portion inutilisée 28 jours après l'ouverture initiale.

Comme pour toute autre préparation à usage parentéral, quand la solution et le contenant le permettent, le mélange destiné à l'injection intraveineuse doit faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler, avant l'administration, toute turbidité, présence de particules ou de précipité, coloration anormale ou fuite. Les solutions présentant l'une ou l'autre de ces caractéristiques ne doivent pas être utilisées.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Disponibilité : Les solutions à 2 mg/mL d'Ondansétron injectable, USP (sous forme de chlorhydrate dihydraté) se présentent comme suit : en fioles à dose unique sans agents de conservation de 2 mL (4 mg) et de 4 mL (8 mg), conditionnées en boîtes de 5 fioles; et, en fioles à doses multiples avec agents de conservation de 20 mL (40 mg), conditionnées en carton individuel.

Composition : L'Ondansétron injectable, USP contient 2 mg/mL d'ondansétron base sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

L'Ondansétron injectable, USP (présentation sans agents de conservation) contient également :

chlorure de sodium	9 mg/mL
acide citrique (anhydre)	0,5 mg/mL
citrate de sodium	0,25 mg/mL

L'Ondansétron injectable, USP (présentation avec agents de conservation) contient également :

acide citrique (monohydraté)	0,5 mg/mL
citrate de sodium (dihydraté)	0,25 mg/mL
chlorure de sodium	8,3 mg/mL
méthylparaben	1,2 mg/mL
propylparaben	0,15 mg/mL

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrONDANSÉTRON injectable, USP

2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)
Stérile

Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de l'Ondansétron injectable, USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

L'Ondansétron injectable, USP ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle Ondansétron injectable, USP. Il fait partie d'un groupe d'agents connus sous le nom d'antiémétiques.

L'ondansétron sert à :

- prévenir les nausées (envie de vomir) et les vomissements associés à la chimiothérapie et à la radiothérapie;
- prévenir et à traiter les nausées et les vomissements postopératoires.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses entraîneraient la libération d'une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. L'ondansétron 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 l'ondansétron si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients du produit (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont »);
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou allaitez. Cependant, dans certains cas, il peut arriver que votre médecin vous recommande de le prendre même si vous êtes enceinte.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'Ondansétron injectable, USP contient de l'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) comme ingrédient médicamenteux.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

L'Ondansétron injectable, USP (présentation sans agents de conservation en fioles à dose unique de 2 mL et de 4 mL) contient : chlorure de sodium, acide citrique (anhydre), citrate de sodium (dihydraté), eau pour injection.

L'Ondansétron injectable, USP (présentation avec agents de conservation en fioles à doses multiples de 20 mL) contient : acide citrique (monohydraté), méthylparabène, propylparabène, chlorure de sodium et citrate de sodium (dihydraté).

Les formes posologiques sont :

La préparation sans agents de conservation de la solution à 2 mg/mL d'Ondansétron injectable, USP (sous forme de chlorhydrate dihydraté) est présentée en fioles à dose unique de 2 mL (4 mg) et de 4 mL (8 mg) conditionnées en boîtes de 5 fioles; la présentation avec agents de conservation est présentée en fioles à doses multiples de 20 mL (40 mg) conditionnées en carton individuel.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser l'Ondansétron injectable, USP si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent l'Ondansétron injectable;
- 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, 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.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Afin que vous puissiez recevoir le meilleur traitement possible, il est important d'informer votre médecin de tous les médicaments que vous prenez y compris ceux

que vous achetez sans ordonnance. Si vous prenez des médicaments contenant du tramadol (par exemple TRAMACET), l'Ondansétron injectable, USP pourrait réduire son efficacité.

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. 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.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

Vous recevrez l'Ondansétron injectable, USP avant 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 : La dose d'ondansétron injectable pourrait varier de 8 à 32 mg par jour selon les nausées et/ou vomissements que vous pourriez avoir à cause de la chimiothérapie.

Enfants (4 à 12 ans) : Immédiatement avant la chimiothérapie, administrer de 3 à 5 mg/m² sur une période de 15 minutes.

Nausées et vomissements postopératoires

Adultes : En prévention, administrer une dose de 4 mg par injection i.v. lente au moment de l'induction de l'anesthésie. En traitement, administrer une dose de 4 mg en injection i.v. lente.

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

Surdose :

Si, par accident, vous prenez une dose plus forte que celle qui vous a été prescrite, communiquez immédiatement avec votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison le plus près de chez vous.

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quand vous prenez l'Ondansétron injectable, USP, il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation. 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 (envie de vomir) ou vos vomissements persistent durant votre traitement avec l'Ondansétron injectable, USP, 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

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
Peu fréquents	Problèmes cardiaques par ex., accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine		✓
	Convulsions	✓	
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements		✓
Rares	Problèmes de la vue, par ex., vision brouillée	✓	
	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		✓
Très rares	Problèmes de la vue, par ex., cécité passagère	✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si l'Ondansétron injectable, USP cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

L'Ondansétron injectable, USP doit être conservé entre 15 et 30 °C.

L'Ondansétron injectable doit être conservé à l'abri du gel et de la lumière.

L'Ondansétron injectable ne doit pas être stérilisé à l'autoclave.

Les solutions injectables doivent être préparées au moment de la perfusion.

L'Ondansétron injectable, une fois dilué dans une solution intraveineuse recommandée, doit être utilisé dans les 24 heures s'il est conservé à la température ambiante ou dans les 72 heures s'il est conservé au réfrigérateur, à cause du risque de contamination bactérienne durant la préparation.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada par le biais du Programme Canada Vigilance recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345

Télexcopieur sans frais : (866) 678-6789

En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier courant :

Bureau national de Canada Vigilance

Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés

Division de l'information

Direction des produits de santé commercialisés

Direction générale des produits de santé et des aliments

Santé Canada

Pré Tunney, IA : 0701C

Ottawa ON K1A 0K9

REMARQUE : Pour de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant d'aviser Canada Vigilance. 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, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.


45, chemin Vogell, bureau 200, Richmond Hill ON L4B 3P6

 1-877-821-7724

¹ La durée d'administration de la dose de 32 mg d'ondansétron injectable par perfusion intraveineuse ne doit pas être inférieure à 15 minutes, en raison du risque accru de vision trouble.

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

45, chemin Vogell, bureau 200
Richmond Hill ON L4B 3P6

 1-877-821-7724