

MONOGRAPHIE

PrZOFRAN[®]

(chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

Comprimés de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté, 4 mg et 8 mg

Solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté, 4 mg/5 mL

Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté injectable, 2 mg/mL

PrZOFRAN[®] ODT

(ondansétron)

Comprimés d'ondansétron à dissolution orale, 4 mg et 8 mg

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date de révision : 01 mars 2010

N° de contrôle : 134132

© 2010 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® ZOFRAN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

® TRAMACET est une marque déposée de JOHNSON & JOHNSON

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
MICROBIOLOGIE.....	25
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	34

PrZOFRAN®
(chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

PrZOFRAN® ODT
(ondansétron)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	lactose, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, colorant jaune Opadry ou jaune Opaspray (à base de dioxyde de titane et d'oxyde de fer jaune) et amidon prégélatinisé
Orale	Solution buvable d'ondansétron, 4 mg/5 mL (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	acide citrique, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté, sorbitol et saveur de fraise
Orale	Comprimés à dissolution orale ODT 4 mg et 8 mg d'ondansétron	aspartame, gélatine, mannitol, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique et saveur de fraise
Intraveineuse	Préparation injectable 2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	Ampoule de 2 mL ou de 4 mL : acide citrique monohydraté, chlorure de sodium et citrate de sodium Flacon de 20 mL : acide citrique monohydraté, méthylparabène, propylparabène, chlorure de sodium et citrate de sodium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

ZOFRAN[®] (chlorhydrate d'ondansétron et ondansétron) est indiqué :

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

Pédiatrie (< 18 ans)

Post-chimiothérapie

À ce jour, l'utilisation clinique de ZOFRAN[®] 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). ZOFRAN[®] n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Post-radiothérapie

L'innocuité et l'efficacité de ZOFRAN[®] après la radiothérapie chez des enfants de tout groupe d'âge n'ont pas été établies. ZOFRAN[®] n'est donc pas indiqué dans cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

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

Gériatrie (> 65 ans)

Post-chimiothérapie et radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité de ZOFRAN[®] 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 ZOFRAN[®] pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. ZOFRAN[®] n'est donc pas indiqué dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

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

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'ECG incluant une prolongation de l'intervalle QT ont été signalées (voir Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

ZOFRAN[®] ODT (ondansétron) renferme de l'aspartame et doit par conséquent être administré avec prudence aux patients atteints de phénylcétonurie.

ZOFRAN[®] (chlorhydrate d'ondansétron et ondansétron) ne prévient pas les nausées ni les vomissements qui caractérisent le mal des transports.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance d'une dose de 8 mg de ZOFRAN[®] 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. 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'adapter 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

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.

ZOFTRAN[®] (chlorhydrate d'ondansétron et 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.

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 ZOFTRAN[®] ont été effectués depuis le lancement international du produit. Les effets suivants ont été signalés spontanément durant la période post-commercialisation de ZOFTRAN[®]; 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 généraux :

Des 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, 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 (< 0,01 %) 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 dyskinésies 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 (par 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 ZOFRAN[®] (chlorhydrate d'ondansétron et 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. Le choix de la voie d'administration et de la dose de ZOFRAN[®] doit être souple; la dose peut varier de 8 mg à 32 mg par jour. L'intensité de la stimulation émétogène détermine le choix de la posologie (voir Posologie recommandée et modification posologique).

Posologie recommandée et modification posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte :

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

Les schémas posologiques suivants de ZOFRAN[®] se sont révélés efficaces pour prévenir les vomissements durant les 24 premières heures de la chimiothérapie :

Dose initiale :

8 mg de ZOFRAN[®] administrés par perfusion i.v. durant 15 minutes, 30 minutes avant la chimiothérapie;

ou

8 mg de ZOFTRAN[®] administrés par perfusion i.v. durant 15 minutes, 30 minutes avant la chimiothérapie, suivis de 1 mg/heure par perfusion continue pendant une période allant jusqu'à 24 heures;

ou

32 mg de ZOFTRAN[®] 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 minutesⁱ, 30 minutes avant la chimiothérapie.

Post-chimiothérapie :

Après les 24 premières heures, 8 mg de ZOFTRAN[®] administrés par voie orale toutes les 8 heuresⁱⁱ pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Aucune différence significative n'a été observée dans la suppression des vomissements ou 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.

L'efficacité de ZOFTRAN[®] 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.

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

Dose initiale :

8 mg de ZOFTRAN[®] administrés par perfusion i.v. durant 15 minutes, 30 minutes avant la chimiothérapie; ou un comprimé de 8 mg par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie.

ⁱ La durée d'administration de la dose de 32 mg de ZOFTRAN[®] par perfusion intraveineuse ne doit pas être inférieure à 15 minutes, en raison du risque accru de vision trouble.

ⁱⁱ 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.

Post-chimiothérapie :

Un comprimé ZOFTRAN[®] de 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 de ZOFTRAN[®] 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. La forme injectable de ZOFTRAN[®] doit être administrée par voie i.v. à raison de 3 à 5 mg/m² sur une période de 15 minutes, immédiatement avant la chimiothérapie. Après le traitement, un comprimé ZOFTRAN[®] à 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heuresⁱⁱ, 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 ZOFTRAN[®] à 8 mg par voie orale, 1 à 2 heures avant la radiothérapie.

Post-radiothérapie :

Un comprimé ZOFTRAN[®] à 8 mg par voie orale, toutes les 8 heuresⁱⁱ 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.

Chez la personne âgée :

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

Nausées et vomissements postopératoires :

Chez l'adulte :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, ZOFRAN[®] 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 peut être administrée 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 :

ZOFRAN[®] 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 ZOFRAN[®] pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Patients présentant une atteinte rénale ou hépatique :

Atteinte rénale :

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

Atteinte hépatique :

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg de ZOFRAN[®] 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.

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.

Administration

Administration des solutions pour perfusion i.v.

Compatibilité avec les solutions i.v. :

ZOFRAN[®] sous forme injectable est compatible avec les solutions suivantes :

Ampoules

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

Dextrose à 5 % p/v pour injection;

Mannitol à 10 % p/v pour injection;

Solution de Ringer 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.

Flacons

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 :

ZOFRAN[®] injectable ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la même seringue ou le même nécessaire à perfusion, à l'exception de la dexaméthasone (voir ci-dessous). ZOFRAN[®] peut être administré par perfusion i.v. à raison de 1 mg/heure, 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 i.v. séparée.

Ampoules et flacons :

Cisplatine - concentration maximale de 0,48 mg/mL administrée sur une période de 1 à 8 heures.

Dexaméthasone - un mélange contenant 8 mg d'ondansétron et 20 mg de phosphate de dexaméthasone dans 50 mL d'une solution injectable de dextrose à 5 % conservée dans un sac à perfusion en chlorure de polyvinyle de 50 mL s'est révélé physiquement et chimiquement stable

pendant une période allant jusqu'à 2 jours à la température ambiante, et jusqu'à 7 jours entre 2 et 8 °C. De plus, le même mélange est compatible avec les nécessaires à perfusion Continu-Flo[®].

Dans une étude clinique (Cunningham *et al.* 1989), l'ondansétron (schéma posologique standard) a été administré à des patients recevant une chimiothérapie comportant ou non du cisplatine. Huit patients chez qui les nausées et les vomissements persistaient ont reçu de la dexaméthasone en plus de l'ondansétron. Dans chaque cas, il y a eu diminution des vomissements, et tous les patients ont préféré l'association ondansétron-dexaméthasone.

Ampoules :

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

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

À ce jour, il existe peu de données sur le surdosage d'ondansétron. Des doses uniques de 84 mg et de 145 mg, et même des doses quotidiennes aussi importantes que 252 mg, n'ont causé que des effets 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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

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

Le 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

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1 1/2 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.

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. 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

ZOFRAN[®] (chlorhydrate d'ondansétron, et ondansétron) en comprimés, en solution buvable, en solution injectable ou en comprimés à dissolution orale ODT doit être conservé à une température inférieure à 30 °C.

La solution buvable ZOFRAN[®] doit être conservée dans son flacon en position verticale et ne doit pas être réfrigérée.

ZOFRAN[®] injectable doit être conservé à l'abri du gel et de la lumière. ZOFRAN[®] 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 injectables doivent être préparées au moment de la perfusion. ZOFRAN[®] injectable (en ampoules ou en flacons), une fois dilué dans une solution i.v. recommandée, doit être utilisé

dans les 24 heures s'il est conservé à la température ambiante ou dans les 72 heures s'il est conservé au réfrigérateur, à cause du risque de contamination bactérienne durant la préparation.

Les hôpitaux et les établissements de santé qui ont des programmes reconnus de préparation des solutions i.v. et qui utilisent des techniques aseptiques validées pour la préparation des solutions i.v. peuvent prolonger la durée de conservation de ZOFRAN[®] injectable dans un mélange de dextrose à 5 % pour injection et de phosphate de dexaméthasone pour injection (concentration de 0,34 mg/mL) dans des sacs Viaflex[®], à la concentration de 0,14 mg/mL, jusqu'à 7 jours lorsqu'il est réfrigéré entre 2 et 8 °Cⁱⁱⁱ.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ouverture des ampoules ZOFRAN[®] injectable (ampoules de 2 mL et de 4 mL)

Les ampoules sont dotées d'un système d'ouverture à un point. Il faut absolument les ouvrir de la manière suivante :

D'une main, tenez l'ampoule par la partie inférieure, en orientant le point face à vous (illustration 1).

De l'autre main, saisissez la tête de l'ampoule en plaçant le pouce sur le point. Cassez la tête de l'ampoule en appuyant **vers l'extérieur** (illustration 2).

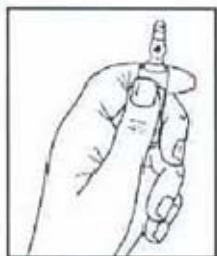


Illustration 1



Illustration 2

ⁱⁱⁱ 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

Comprimés ZOFRAN® à 4 mg :

Comprimés pelliculés, jaunes, ovales, portant gravés sur une face le chiffre « 4 » et sur l'autre le nom « GLAXO ». Chaque comprimé contient 4 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté) en plus des excipients suivants : lactose, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose et colorants jaune Opadry ou jaune Opaspray (à base de dioxyde de titane et d'oxyde de fer jaune).

Flacon en polypropylène inviolable de 100 comprimés et plaquette alvéolée de 10 comprimés.

Comprimés ZOFRAN® à 8 mg :

Comprimés pelliculés, jaunes, ovales, portant gravés sur une face le chiffre « 8 » et sur l'autre le nom « GLAXO ». Chaque comprimé contient 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté) en plus des excipients suivants : lactose, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose et colorants jaune Opadry ou jaune Opaspray (à base de dioxyde de titane et d'oxyde de fer jaune).

Flacon en polypropylène inviolable de 100 comprimés et plaquette alvéolée de 10 comprimés.

Solution buvable ZOFRAN® :

La solution buvable ZOFRAN® contient 4 mg/5 mL d'ondansétron base sous forme de chlorhydrate dihydraté. Elle contient aussi les excipients suivants : acide citrique, citrate de sodium dihydraté, benzoate de sodium et saveur de fraise. Sans saccharose, la solution buvable ZOFRAN® est édulcorée avec du sorbitol.

L'ondansétron à 4 mg/5 mL (sous forme de chlorhydrate dihydraté) est offert en flacon de 50 mL.

Comprimés à dissolution orale ZOFRAN® ODT à 4 mg et à 8 mg :

Les comprimés à dissolution orale, blancs, ronds et plan-convexes ne portent aucune inscription sur leurs faces. Un comprimé à 4 mg contient 4 mg d'ondansétron base et un comprimé à 8 mg contient 8 mg d'ondansétron base. Les comprimés à dissolution orale ODT contiennent aussi les excipients suivants : gélatine, mannitol, aspartame, saveur de fraise, hydroxybenzoate de méthyle sodique et hydroxybenzoate de propyle sodique.

Les comprimés à dissolution orale ODT sont présentés en plaquettes alvéolées recouvertes d'un film laminé d'aluminium pelable, à double membrane, dans une boîte de carton. Une boîte de carton renferme 2 plaquettes de 5 comprimés à dissolution orale.

ZOFRAN® injectable :

ZOFRAN® sous forme injectable (en ampoules ou en flacons) contient 2 mg/mL d'ondansétron base sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.

ZOFRAN® injectable (ampoules de 2 mL ou de 4 mL) contient également :

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

ZOFRAN[®] injectable (flacon de 20 mL) contient également :

acide citrique monohydraté	0,50 mg/mL
citrate de sodium	0,25 mg/mL
chlorure de sodium	8,3 mg/mL
méthylparabène	1,2 mg/mL
propylparabène	0,15 mg/mL

Les solutions (2 mg/mL) d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté) injectables pour voie i.v. sont présentées en ampoule de 2 mL (4 mg) ou de 4 mL (8 mg), dans des boîtes de 5 unités, et en flacon de 20 mL (40 mg) dans des boîtes individuelles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté (pour les comprimés et la préparation injectable)

ondansétron (pour les comprimés à dissolution orale)

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

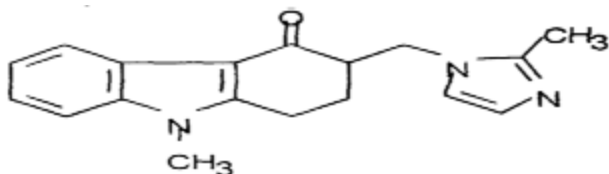
* Le sel est présent dans les comprimés et la préparation injectable. Les comprimés à dissolution orale sont constitués d'ondansétron base.

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{18}H_{19}N_3O \cdot HCl \cdot 2H_2O$ (chlorhydrate dihydraté), 365,9 (chlorhydrate dihydraté)

$C_{18}H_{19}N_3O$ (base), 293,4 (base)

Formule développée :



• HCl. 2H₂O

Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité :

Chlorhydrate dihydraté

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

$\log D = 2,2$ à un pH de 10,60

log D = 0,6 à un pH de 5,95

Base

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

ESSAIS CLINIQUES

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.

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

* Résultats d'une étude initiale portant sur différentes posologies

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

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

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

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

Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures^{&}			
		Traitement par voie orale	
Dose	ZOFRAN [®]	Métoclopramide	Valeur de <i>p</i>
	8 mg 3 f.p.j. [€]	10 mg 3 f.p.j. [€]	
Nombre de patients	38	44	
Réponse au traitement			
0 épisode d'émèse	37 (97 %)	20 (45 %)	< 0,001

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

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

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

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

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 (pouvant être atteintes à la dose de 32 mg par voie i.v.). *In vivo*, on a observé une prolongation de l'intervalle QT par suite de l'administration par voie intraveineuse du médicament à des chats anesthésiés, à des doses plus de 100 fois la dose efficace sur le plan pharmacologique chez les chats (0,1-1 µg/kg, par voie i.v.). On n'a pas observé d'effets semblables chez les singes cynomolgus (0,1-3 mg/kg par voie i.v.). On a fait état d'altérations transitoires de l'ECG en clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

Tous les décès ont résulté des effets aigus du traitement, les signes cliniques observés traduisant des effets 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 carcinogénéicité

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

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

Études de mutagénicité

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

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

Reproduction et tératologie

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin même à des doses maximales n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour; lapin : 30 mg/kg/jour). Aucun effet indésirable sur la gestation, le développement fœtal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie fœtale n'a été enregistrée chez le lapin après administration d'ondansétron par voie orale.

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

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites. L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez 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.

RÉFÉRENCES

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

13. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J: ZOFTRAN[®], a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:389-391.
14. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S: Control of radiation-induced emesis with ZOFTRAN[®]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:1089.
15. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl):S29-S33.
16. Schmoll HJ. The role of ondansetron in the treatment of emesis induced by non-cisplatin-containing chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S35-S39.
17. Smith DB, Newlands ES, Spruyt OW, Begent RHJ, Rustin GJS, Mellor B, Bagshawe KD. Ondansetron plus dexamethasone: Effective anti-emetic prophylaxis for patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61(2):323-324.
18. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB: Antiemetic properties of the 5HT₃-receptor antagonist ZOFTRAN[®]. *Cancer Treatment Rev.* 1987; 14:333-336.
19. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S15-S19.
20. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J: ZOFTRAN[®] in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988; 13:267

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrZOFRAN[®]
(chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

PrZOFRAN[®] ODT
(ondansétron)

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

ZOFRAN[®] ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle ZOFRAN[®] en comprimés (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté), ZOFRAN[®] en solution buvable (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) ou ZOFRAN[®] ODT en comprimés à dissolution orale (ondansétron). Il fait partie des antiémétiques.

ZOFRAN[®] 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 libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. ZOFRAN[®] 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 ZOFRAN[®] ou ZOFRAN[®] ODT si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de ZOFRAN[®] ou ZOFRAN[®] ODT (voir *Les ingrédients non médicinaux 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 :

Les comprimés ZOFRAN[®] et la solution buvable ZOFRAN[®] contiennent du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté comme ingrédient médicamenteux.

Les comprimés à dissolution orale ZOFRAN[®] ODT contiennent de l'ondansétron comme ingrédient médicamenteux.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés ZOFRAN[®] contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium et une petite quantité de colorant jaune Opaspray ou Opadry.

La solution buvable ZOFRAN[®] contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté et saveur de fraise. Sans saccharose, la solution buvable ZOFRAN[®] est édulcorée avec du sorbitol.

Les comprimés à dissolution orale ZOFRAN[®] ODT contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : aspartame, gélatine, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique, mannitol et saveur de fraise.

La présentation :

Les comprimés ZOFRAN[®] sont offerts en deux concentrations : 4 mg et 8 mg d'ondansétron. Votre médecin décidera de la concentration qui vous convient le mieux.

La solution buvable ZOFRAN[®] est offerte en flacon dans une seule concentration, soit 4 mg d'ondansétron par cuillerée à thé (5 mL). Votre médecin décidera du nombre de cuillerées à thé ou de millilitres que vous devez prendre.

Les comprimés à dissolution orale ZOFRAN[®] ODT sont présentés en concentrations de 4 mg et de 8 mg d'ondansétron.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ZOFRAN[®] ou ZOFRAN[®] ODT si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent ZOFRAN[®] ou ZOFRAN[®] ODT;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;

- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, si vous avez des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursouflures 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®), ZOFRAN® 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. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose. Si vous continuez à vomir, consultez votre médecin.

ZOFRAN® ODT, comprimés à dissolution orale :

N'essayez **pas** de pousser le comprimé à travers le film laminé.

Détachez une alvéole renfermant un comprimé en vous guidant sur la ligne pointillée.

Détachez le film qui recouvre l'alvéole à partir de la flèche.

Poussez délicatement le comprimé hors de l'alvéole.

Enlevez le comprimé en vous assurant que vos doigts sont secs.

Mettez le comprimé sur le dessus de votre langue. Il se dissoudra très rapidement.

Avalez comme d'habitude.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie

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

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

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

Nausées et vomissements causés par la radiothérapie

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

Prévention des nausées et des vomissements postopératoires

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

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

Surdose :

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 proche.

Oubli d'une dose:

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

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

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quand vous prenez ZOFRAN[®], 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 ou vos vomissements persistent après avoir pris ZOFRAN[®], consultez votre médecin.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effets secondaires/symptômes	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence
Peu fréquents	Problèmes cardiaques par ex. accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine		X
	Convulsions		X
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements		X
Rares	Problèmes de la vue, par ex. vision brouillée	X	
	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, de l'urticaire, un pouls rapide		X
Très rares	Problèmes de la vue, par ex. cécité passagère	X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si ZOFRAN[®] ou ZOFRAN[®] ODT cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

pharmacien.

Gardez votre médicament en lieu sûr hors de la portée des enfants, car il peut leur être nuisible.

Les comprimés ZOFRAN[®] ou les comprimés à dissolution orale ZOFRAN[®] ODT doivent être conservés à la température ambiante, dans un contenant bien fermé et à l'abri de la lumière. Il ne faut pas les réfrigérer ni les congeler.

La solution buvable ZOFRAN[®] doit être conservée dans son flacon, en position verticale à la température ambiante. Il ne faut pas la réfrigérer ni la congeler. On ne doit pas non plus coucher le flacon.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

N'oubliez pas : Ce médicament est pour vous et ne peut être prescrit que sur ordonnance d'un médecin. N'en donnez

jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

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

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

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 01 mars 2010

© 2010 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® ZOFRAN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

® TRAMACET est une marque déposée de JOHNSON & JOHNSON.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}ZOFRAN[®]

**ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)
ondansétron injectable, 2 mg/mL**

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle ZOFRAN[®] injectable (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté). Il fait partie des antiémétiques.

ZOFRAN[®] 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 libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. ZOFRAN[®] 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 ZOFRAN[®] si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients de ZOFRAN[®] (voir *Les ingrédients non médicinaux 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 médicinal est :

ZOFRAN[®] sous forme injectable contient de l'ondansétron

(sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) comme ingrédient médicinal.

Les ingrédients non médicinaux sont :

ZOFRAN[®] injectable peut contenir les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, méthylparabène, propylparabène, chlorure de sodium et citrate de sodium.

La présentation :

ZOFRAN[®] injectable se présente sous forme d'ondansétron de 2 mg/mL (chlorhydrate dihydraté) pour usage intraveineux.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ZOFRAN[®] si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients qui composent ZOFRAN[®];
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques.

Si votre respiration devient sifflante, si vous ressentez un serrement de poitrine, si vous avez des palpitations, si vos lèvres, votre figure ou vos paupières enflent, si vous présentez une éruption cutanée, des boursouffures sur le corps ou de l'urticaire, **informez-en immédiatement votre médecin.**

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[®]), ZOFRAN[®] pourrait réduire son efficacité.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ZOFRAN[®] injectable ne peut être administré par le patient. Il doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie
Vous recevrez ZOFRAN[®] par perfusion intraveineuse. Le médecin déterminera la dose qui vous convient selon le risque de nausées et de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : La dose de ZOFRAN[®] administrée avant la chimiothérapie varie de 8 à 32 mg, selon les nausées et/ou vomissements que vous pourriez avoir à cause de la chimiothérapie. Vous pourriez également recevoir ZOFRAN[®] après la chimiothérapie. La dose quotidienne totale ne dépasse pas 32 mg.

Enfants (4 à 12 ans) : La dose qui varie de 3 à 5 mg/m² est administrée immédiatement avant la chimiothérapie.

Nausées et vomissements postopératoires

Adultes : En prévention des nausées et des vomissements postopératoires, la dose de 4 mg est administrée au moment de la chirurgie. En traitement des nausées et des vomissements postopératoires, la dose est de 4 mg, administrée après l'intervention chirurgicale.

Si vous avez des problèmes de foie, la dose pourrait être changée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quand vous prenez ZOFRAN[®], il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation. Vous pourriez également avoir une douleur, une rougeur et une sensation de brûlure à l'endroit de la piqûre.

Si vos nausées (envie de vomir) ou vos vomissements persistent après avoir pris ZOFRAN[®], consultez votre médecin.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, informez-en immédiatement votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effets secondaires/symptômes	Communiquez immédiatement avec votre médecin
Peu fréquents	Problèmes cardiaques par ex. accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine	X
	Convulsions	X
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements	X
Rares	Problèmes de la vue, par ex. vision brouillée	X
	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, de l'urticaire, un pouls rapide	X
Très rares	Problèmes de la vue, par ex. cécité passagère	X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si ZOFRAN[®] cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin.

® TRAMACET est une marque déposée de JOHNSON & JOHNSON.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

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

- en ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone, en composant le numéro sans frais
1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
 - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.,
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374.

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 01 mars 2010

© 2010 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® ZOFAN est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.