

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrZOFRAN^{MD}

Comprimés, solution buvable et solution injectable

(chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

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

Solution buvable d'ondansétron, 4 mg/5 mL, USP

Chlorhydrate d'ondansétron dihydraté injectable, 2 mg/mL

PrZOFRAN^{MD} ODT

(Comprimés à dissolution orale)

(ondansétron)

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

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9

Date de révision :
8 janvier 2019

Numéro de contrôle : 221541

ZOFRAN est une marque déposée

**Toutes les marques de commerce et marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs*

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 | 8 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 12 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 18 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 22 |
| INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 23 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 24 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 26 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 26 |
| ESSAIS CLINIQUES | 27 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 28 |
| MICROBIOLOGIE..... | 30 |
| TOXICOLOGIE | 31 |
| RÉFÉRENCES | 34 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 36 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 41 |

PrZOFRAN^{MD} Comprimés, solution buvable et solution injectable

(chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

PrZOFRAN^{MD} ODT (Comprimés à dissolution orale)

(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 pré-gélatinisé |
| 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 (contenant de l'éthanol) |
| Orale | Comprimés à dissolution orale ODT 4 mg et 8 mg d'ondansétron | aspartame (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, <u>Généralités</u>), gélatine, mannitol, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique et saveur de fraise (contenant de l'éthanol) |
| Intraveineuse | Préparation injectable 2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté) | Ampoules de 2 mL ou de 4 mL : acide citrique monohydraté, 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 (4-18 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie

ZOFRAN 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.

Nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie

ZOFRAN n'est indiqué dans aucun groupe d'âges au sein de cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

ZOFRAN n'est indiqué dans aucun groupe d'âges au sein de cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie et à la radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité de 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.
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée compte tenu des cas rapportés d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée en même temps que l'ondansétron.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Immunitaire

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5-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.

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT : L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la dose et du taux de perfusion. En outre, des cas de torsades de pointes ont été signalés chez des patients recevant l'ondansétron après la commercialisation de ce produit. La torsade de pointes est une tachyarythmie ventriculaire de type polymorphe. Le risque de torsade de pointes augmente généralement avec l'importance de l'allongement QTc produit par le médicament. Les torsades de pointes peuvent être asymptomatiques ou peuvent se manifester chez le patient sous forme d'étourdissement, de palpitations, de syncope ou de convulsions. Si elle persiste, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite.

Il convient d'éviter l'ondansétron chez des patients présentant un syndrome du QT long congénital. L'ondansétron doit être administré avec prudence aux patients aux prises avec un allongement de l'intervalle QTc ou qui pourraient développer cette anomalie, y compris ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie et ceux prenant d'autres produits médicinaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypomagnésémie et à l'hypocalcémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

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

- sexe féminin;
- 65 ans ou plus;
- allongement de l'intervalle QT/QTc initial;
- présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation;
- antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans;
- cardiopathie (p. ex., ischémie ou infarctus du myocarde, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction);
- antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente);

- bradycardie (< 50 battements par minute);
- troubles neurologiques aigus (p. ex., hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien);
- déficits nutritionnels (p. ex., troubles de l'alimentation, diètes extrêmes);
- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

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.

Neurologique

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le 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.

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.

Gastro-intestinale

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

Reproduction

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

Avant d'entreprendre un traitement par ZOFTRAN ou par ZOFTRAN ODT chez une femme apte à procréer, il faut lui faire savoir que ces médicaments peuvent être nocifs pour le fœtus. Il est recommandé aux femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active et qui sont traitées par ZOFTRAN ou par ZOFTRAN ODT d'utiliser une méthode contraceptive efficace (méthode assortie d'un taux de grossesse inférieur à 1 %) pendant toute la durée du traitement et pendant les deux journées qui suivent la fin de ce dernier.

Populations particulières

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

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

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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.

Troubles oculaires :

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

Hypersensibilité :

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

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.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Plus de 250 millions de jours-patients 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 immunitaires :

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

Troubles cardiovasculaires :

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

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

Troubles oculaires :

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

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

Troubles hépatobiliaires :

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

Troubles du système nerveux :

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

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

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

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

Interactions médicament-médicament

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

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 1A2. Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron pouvant pallier à une hausse ou à une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté que les patients traités par des inducteurs de CYP 3A4 (c.-à-d. phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance

de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron. Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition d'une enzyme ou du ralentissement de l'activité enzymatique (par ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP 2D6).

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

- antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques p. ex., amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (p. ex., méthadone);
- dompéridone;
- macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques : Il est déconseillé d'utiliser ZOFTRAN en même temps que des médicaments pouvant perturber les taux d'électrolytes. Ces médicaments comprennent, sans s'y limiter, les suivants :

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

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

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

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

Médicaments sérotoninergiques : Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, un trouble pouvant menacer la vie du patient, peut survenir lors du traitement antiémétique à l'aide d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ s'ils sont administrés en association avec d'autres agents pouvant influencer sur le système des neurotransmetteurs sérotoninergiques (y compris les triptans, les ISRS, IRSN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pertazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments pouvant altérer le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézolide [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible], et le bleu de méthylène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et modification posologique

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie :

Chez l'adulte :

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

Dose initiale pour la prévention des vomissements durant les 24 premières heures suivant 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. La dose habituelle de ZOFRAN est de 8 mg par perfusion i.v. durant 15 minutes, administrés au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Une dose initiale de ZOFRAN atteignant au

maximum 16 mg peut être administrée par perfusion i.v. durant 15 minutes. L'administration par voie i.v. d'une dose unique supérieure à 16 mg ne doit pas être tentée en raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc proportionnel à la dose. Cet effet d'allongement de l'intervalle QTc devrait aussi être plus marqué en cas d'administration i.v. rapide. La durée de la perfusion ne doit pas être inférieure à 15 minutes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Allongement de l'intervalle QTc; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Médicaments allongeant l'intervalle QTc et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie).

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

L'efficacité de 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.

Post-chimiothérapie :

Deux doses additionnelles de 8 mg peuvent être administrées par voie i.v. (perfusions de 15 minutes) 4 et 8 heures après l'administration de la dose initiale de ZOFTRAN.

Après les 24 premières heures, ZOFTRAN peut être administré par voie orale à raison de 8 mg toutes les 8 heures¹ pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

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

Dose initiale :

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

Post-chimiothérapie :

Un comprimé ZOFTRAN de 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

Chez l'enfant :

¹ 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.

À ce jour, l'utilisation clinique de ZOFTRAN pour le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie chez l'enfant est limitée, mais ce médicament s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. 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, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Après le traitement, un comprimé ZOFTRAN à 4 mg doit être administré par voie orale, toutes les 8 heures¹, pendant une période pouvant atteindre 5 jours. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques. Par conséquent, ZOFTRAN n'est pas indiqué chez les enfants de 3 ans et moins (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez la personne âgée :

Préparations administrées par voie orale :

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 du traitement oral chez ces patients.

Préparation administrée par voie i.v. :

Chez les patients de 65 ans et plus, toutes les doses administrées par voie i.v. doivent être diluées dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %.

Chez les patients de 65 à 74 ans, la dose initiale de ZOFTRAN de 8 ou de 16 mg administrée par perfusion i.v. durant 15 minutes peut être suivie de deux doses de 8 mg administrées selon les mêmes modalités à au moins 4 heures d'intervalle. L'administration d'une dose initiale de 16 mg risque davantage, selon les prévisions, d'entraîner un léger allongement de l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ECG des patients peut être envisagée.

Chez les patients de 75 ans et plus, la dose initiale de ZOFTRAN ne doit pas dépasser 8 mg par perfusion i.v. durant 15 minutes. Cette dose initiale peut être suivie de deux doses de 8 mg administrées selon les mêmes modalités à au moins 4 heures d'intervalle. L'administration de la troisième dose risque davantage, selon les prévisions, d'entraîner un léger allongement de l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes. La surveillance de l'ECG des patients peut être envisagée.

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 ZOFRAN à 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures¹ après une séance de traitement, pendant une période pouvant atteindre 5 jours.

Chez l'enfant :

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

Chez la personne âgée :

L'efficacité et la tolérabilité du 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, non diluée, peut être injectée par voie intraveineuse de préférence durant 2 à 5 minutes mais pas moins de 30 secondes, au moment de l'induction de l'anesthésie.

Pour le traitement des nausées et des vomissements postopératoires, une dose unique de 4 mg, non diluée, injectée par voie intraveineuse de préférence durant 2 à 5 minutes mais pas moins de 30 secondes est recommandée.

Chez l'enfant :

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

Chez la personne âgée :

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

Patients présentant une atteinte rénale ou hépatique :

Atteinte rénale :

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

Atteinte hépatique :

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg 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 ne doit être mélangé qu'avec les solutions pour perfusion recommandées ci-dessous :

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.

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).

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.

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.

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.

Administration des comprimés

Les comprimés ZOFTRAN doivent être avalés entiers avec du liquide.

Administration des comprimés à dissolution orale

Il faut placer les comprimés ZOFTRAN ODT sur la langue où ils se dissoudront en quelques secondes. Il suffit ensuite de les avaler.

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.

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

L'ondansétron allonge l'intervalle QT de façon proportionnelle à la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, [Pharmacodynamie](#)). La surveillance par ECG est recommandée dans les cas de surdosage.

On a signalé des cas évoquant un syndrome sérotoninergique chez de jeunes enfants après un surdosage par voie orale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ZOFTRAN (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

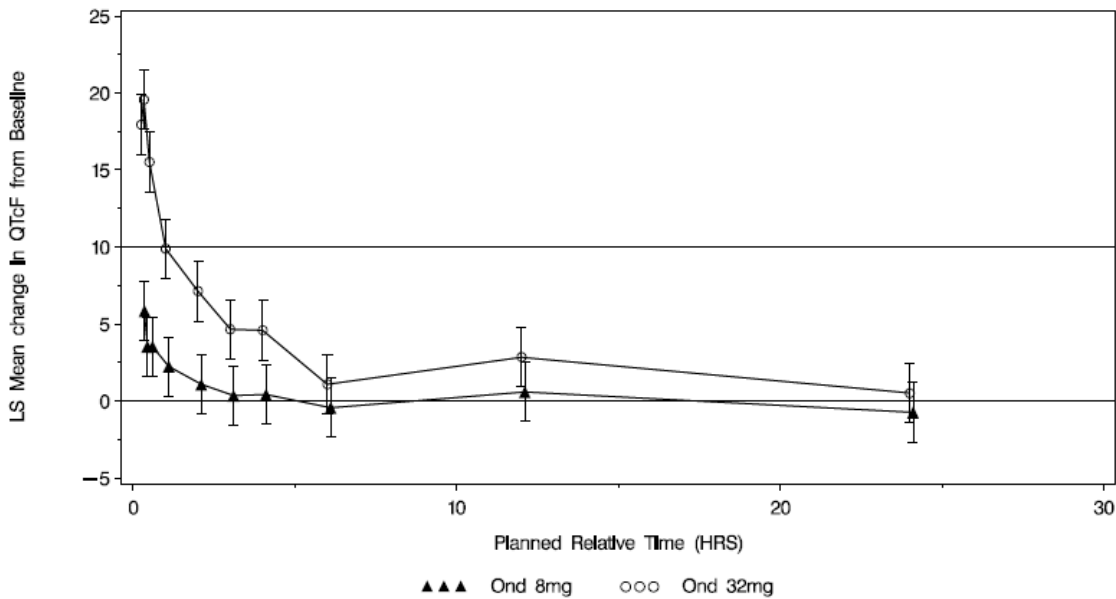
Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme humain ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, notamment CYP 1A2, CYP 2D6 et CYP 3A4. L'isoenzyme CYP 3A4 joue un rôle de premier plan dans le métabolisme global de l'ondansétron. Étant donné 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.

Électrocardiographie

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

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

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



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

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

Pharmacocinétique

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

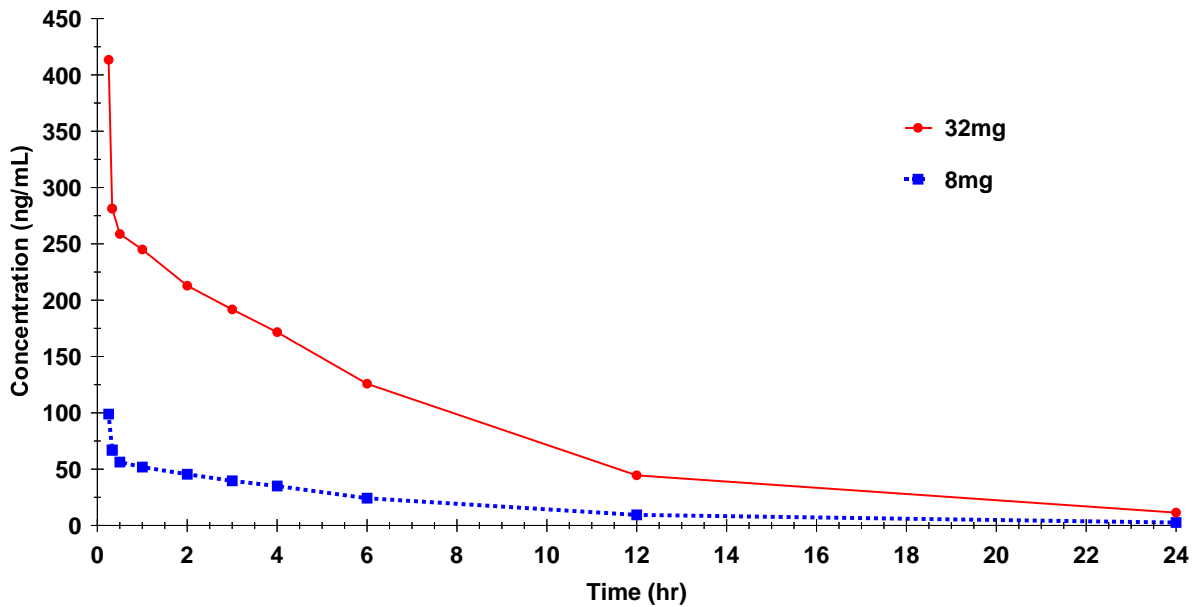
Administré par voie orale ou i.v., l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %)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

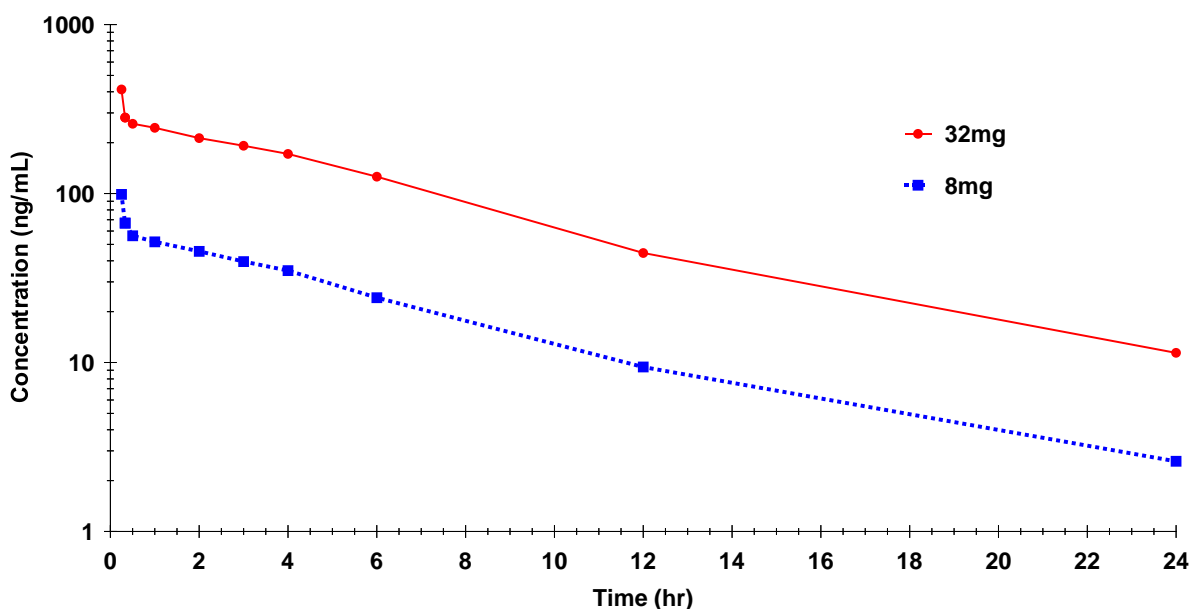
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

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

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



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

Les premières études de phase I regroupant des volontaires âgés en bonne santé ont révélé une légère diminution de la clairance de l'ondansétron liée à l'âge des sujets et une augmentation de la demi-vie du médicament. Cependant, la grande variabilité inter-sujets s'est traduite par un chevauchement considérable des résultats des sujets jeunes (< 65 ans) et des sujets âgés (≥ 65 ans) au regard des paramètres pharmacocinétiques; aucune différence n'a été observée globalement sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre les patients cancéreux jeunes et âgés qui ont participé aux études cliniques sur le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, *Chez la personne âgée*).

Les données modélisées plus récentes sur les concentrations plasmatiques d'ondansétron et la réponse à l'exposition au médicament permettent de prévoir que l'effet sur l'intervalle QTcF sera plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes. L'administration du médicament par voie intraveineuse chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans est l'objet de recommandations posologiques particulières (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, *Chez la personne âgée*).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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 à une température se situant entre 15 et 30 °C 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. Conserver à une température inférieure à 30 °C.

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, 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 °C².

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

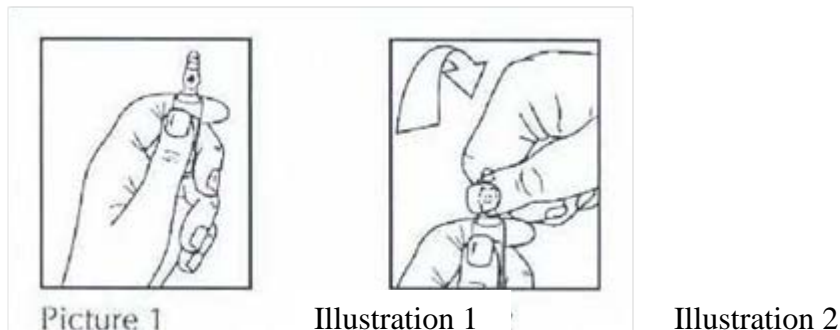
Ouverture des ampoules ZOFRAN injectable (ampoules de 2 mL et de 4 mL)

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).

² 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.

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).



PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés ZOFTRAN à 4 mg :

Comprimés pelliculés, jaunes, ovales, portant gravée l'inscription « GX ET3 ». 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).

Plaquette alvéolée de 10 comprimés.

Comprimés ZOFTRAN à 8 mg :

Comprimés pelliculés, jaunes, ovales, portant gravée l'inscription « GX ET5 ». 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).

Plaquette alvéolée de 10 comprimés.

Solution buvable ZOFTRAN :

La solution buvable ZOFTRAN 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 (contenant de l'éthanol). Sans saccharose, la solution buvable ZOFTRAN 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 ZOFTRAN 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 (contenant de l'éthanol), 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 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 |

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.

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*

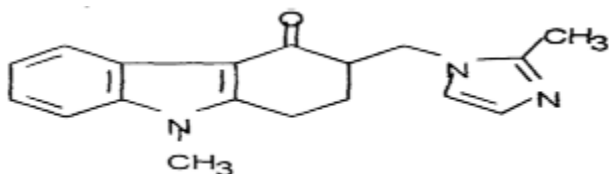
* Le sel est présent dans les comprimés et la préparation injectable. Les comprimés à dissolution orale sont constitués d'ondansétron base.

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 16 mg 1 f.p.j. | Placebo | Valeur de <i>p</i> | ZOFRAN 4 mg i.v. | Placebo | Valeur de <i>p</i> |
| 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 micro-injection d'ondansétron ou d'autres antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₃ directement dans l'*area postrema* suppriment les vomissements provoqués par le cisplatine, alors que les antagonistes spécifiques des récepteurs 5-HT₁ (maléate de méthiothépine) et 5-HT₂ (kétansérine) n'ont aucun effet.

L'ondansétron est très sélectif pour les récepteurs 5-HT₃; il ne se fixe que très peu aux autres récepteurs comme les récepteurs 5-HT₁ ou 5-HT₂, les adrénorécepteurs α_1 , α_2 , β_1 ou β_2 , les récepteurs D₁ et D₂, les récepteurs muscariniques, nicotiniques, les récepteurs 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. Un allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose a été observé dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée chez des sujets volontaires humains (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie - Électrocardiographie).

Pharmacocinétique :

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, après administration par voie orale ou i.v. de 1 mg/kg, la demi-vie plasmatique de l'ondansétron était inférieure à 1 heure, mais la demi-vie de ses métabolites était nettement plus longue. Les concentrations plasmatiques maximales de l'ondansétron chez le rat et le chien variaient de 351 à 419 ng/mL après administration i.v. et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose sur une plage posologique atteignant

30 fois la plus faible dose administrée. Dans des études portant sur des doses multiples, aucune accumulation d'ondansétron n'a été observée.

Chez l'animal, le médicament est presque complètement absorbé et il est rapidement métabolisé par N-déméthylation et hydroxylation de l'anneau indole, suivies d'une glucurono- et d'une 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 carcinogénicité

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

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

Études de mutagénicité

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

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

Reproduction et tératologie

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin même à des doses maximales n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour; lapin : 30 mg/kg/jour; les rates et les lapines ont respectivement reçu des doses équivalant à environ 6 et 24 fois la dose maximale administrée par voie orale aux humains, soit 24 mg/jour, la dose étant calculée d'après la surface corporelle). Aucun effet indésirable sur la gestation, le développement fœtal ou postnatal n'a été observé chez le rat, et aucune anomalie fœtale n'a été enregistrée chez le lapin après administration d'ondansétron par voie orale.

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

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

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

RÉFÉRENCES

1. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (suppl. 1):S21-S24.
2. Bowman A, Allan SG, Warrington PS, Whelan JM, Smyth JM. Clinical trials and pharmacokinetics of ZOFTRAN, a new antiemetic effective against platinum-induced vomiting. Proceedings of the European Conference of Clinical Oncologists 1987; 1063.
3. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC, Tyers MB. Pharmacological properties of ZOFTRAN, a novel antagonist of 5-HT₃ receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 94:397-412.
4. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB. Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists. *Reviews in Neurosciences* 1988; 2:41-65.
5. Craig JB, Powell BL: Review. The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987; 293:34-44.
6. Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet J-C, Ford HT, Challoner T, Coombes RC. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by ZOFTRAN, a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; i:1461-1463.
7. Cunningham D, Turner A, Hawthorn J, Rosin RD. Ondansetron with and without dexamethasone to treat chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1989; i:1323.
8. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T. The efficacy and safety of ZOFTRAN in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:137-139.
9. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61(1):56-60.
10. Higgins GA, Kilpatrick GT, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB: 5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97:247-255.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB: Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (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^{MD} Comprimés et solution buvable (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

PrZOFRAN^{MD} ODT (Comprimés à dissolution orale) (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 durant le traitement du cancer (chimiothérapie et radiothérapie);
- prévenir et à traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. 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;
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

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 médicamenteux sont :

Les comprimés ZOFRAN contiennent les ingrédients non médicamenteux 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 médicamenteux suivants : acide citrique, benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté et saveur de fraise (contenant une petite quantité d'éthanol [alcool]). Sans saccharose, la solution buvable ZOFRAN est édulcorée avec du sorbitol.

Les comprimés à dissolution orale ZOFRAN ODT contiennent les ingrédients non médicamenteux suivants : aspartame, gélatine, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique, mannitol et saveur de fraise (contenant une petite quantité d'éthanol [alcool]).

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

Il est déconseillé d'utiliser ZOFRAN et ZOFRAN ODT pendant la grossesse.

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

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

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 ZOFTRAN ou ZOFTRAN ODT;

- vous avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à ZOFTRAN ou ZOFTRAN ODT, comme des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques;
- vous souffrez d'une maladie appelée *phénylcétonurie* et on vous a prescrit ZOFTRAN ODT, parce que ce produit contient de l'aspartame.

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

- des médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque;
- d'autres médicaments pouvant affecter le rythme cardiaque;
- des antipsychotiques;
- des antidépresseurs;
- des antibiotiques ou antifongiques;
- des analgésiques opioïdes (médicaments contre la douleur);

- d'autres médicaments pour traiter les nausées et les vomissements;
- des médicaments antiasthmatiques;
- des médicaments anticancéreux;
- des diurétiques;
- d'autres médicaments sérotoninergiques (y compris les ISRS*, les IRSN**, les triptans, les IMAO*** [y compris le linézolide, un antibiotique] et le bleu de méthylène), médicaments qui renferment du tryptophane ou du millepertuis.

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

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Ne prenez pas une dose plus forte ou **ne prenez pas** votre médicament plus souvent qu'on vous l'a prescrit. Cependant, si vous vomissez dans l'heure qui suit la prise du médicament, vous devriez en prendre une autre dose. Si vous continuez à vomir, consultez votre médecin.

ZOFTRAN 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 et enlevez-le 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 ZOFTRAN avant et/ou après la chimiothérapie. La dose de ZOFTRAN 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 :

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

Oubli d'une dose :

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

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

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

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

Si vos nausées ou vos vomissements persistent après avoir pris 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 |
| | Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissement) | | X |
| | Syndrome sérotoninergique : des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise concomitante de ZOFRAN et d'autres médicaments. Ces symptômes | | X |

| Fréquence | Effets secondaires/ symptômes | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins d'urgence |
|------------|---|---|--|
| | comprennent les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, transpiration, frissons | | |
| Très rares | Problèmes de la vue, par ex. cécité passagère Signes de réactions cutanées graves (éruption cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche et desquamation [peau qui pèle]) | X | X |

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Les comprimés ZOFRAN et les comprimés à dissolution orale ZOFRAN ODT doivent être conservés à une température inférieure à 30°C.

La solution buvable ZOFRAN doit être conservée dans son flacon en position verticale à une température se situant entre

15 et 30 °C. Il ne faut pas la réfrigérer.

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 : 0701E
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.novartis.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

Novartis Pharma Canada inc.
385 Boul. Bouchard,
Dorval, Québec
H9S 1A9
1-800-363-8883

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 8 janvier 2019

ZOFRAN est une marque déposée

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr ZOFRAN^{MD} Solution injectable
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 durant le traitement du cancer (chimiothérapie et radiothérapie);
- prévenir et à traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. 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;
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicamenteux est :

ZOFRAN sous forme injectable contient de l'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) comme ingrédient médicamenteux.

Les ingrédients non médicamenteux sont :

ZOFRAN injectable peut contenir les ingrédients non médicamenteux suivants : acide citrique monohydraté, 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

Il est déconseillé d'utiliser ZOFRAN et ZOFRAN ODT pendant la grossesse.

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

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

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 avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à ZOFRAN, comme des médicaments contenant du *granisétron* ou du *palonosétron*;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des signes d'obstruction intestinale;
- vous avez des antécédents de problèmes cardiaques;
- vous présentez un allongement de l'intervalle QT/QTc ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- vous présentez de faibles taux de potassium, magnésium ou calcium dans le sang.

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.**

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, ZOFRAN exerce un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré comme un changement sur l'électrocardiogramme (ECG). Dans de très rares cas, les médicaments ayant cet effet sur l'ECG peuvent entraîner un dérèglement du rythme (arythmie/dysrythmie) pouvant donner lieu à des étourdissements, des palpitations (perception de battements forts et rapides ou battements irréguliers), des évanouissements ou la mort. Ces troubles du rythme cardiaque risquent

davantage de survenir chez les patients qui présentent des facteurs de risque, par exemple des problèmes cardiaques, ou qui prennent des médicaments qui interagissent. En général, les femmes et les personnes de plus de 65 ans courent un plus grand risque. Il est important de suivre les instructions de votre médecin concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous manifestez des symptômes d'un trouble possible du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations (perception de battements forts et rapides ou battements irréguliers) ou des évanouissements, consultez immédiatement un médecin.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

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

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ZOFTRAN 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 ZOFTRAN par perfusion intraveineuse. Le médecin déterminera le schéma posologique qui vous convient selon le risque de nausées et de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : La dose unique de ZOFTRAN administrée par voie intraveineuse avant la chimiothérapie varie de 8 à 16 mg. Vous pourriez également recevoir ZOFTRAN par voie orale après la chimiothérapie.

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 ZOFTRAN, 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.

Une pression artérielle basse et le hoquet ont également été signalés, mais peu fréquemment.

Si vos nausées (envie de vomir) ou vos vomissements persistent après avoir pris ZOFTRAN, 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 |
| | Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissements) | X |
| | Syndrome sérotoninergique : des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise concomitante de ZOFRAN et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les suivants : • agitation, confusion, impatience, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, | X |

| | | |
|------------|---|---|
| | transpiration, frissons | |
| Très rares | Problèmes de la vue, par ex. cécité passagère | X |
| | Signes de réactions cutanées graves (éruptions cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche, et desquamation [peau qui pèle]) | X |

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

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 : 0701E
 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.novartis.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

Novartis Pharma Canada inc.

385, boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9
1-800-363-8883

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 8 janvier 2019

ZOFRAN est une marque déposée