

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrZOFRAN^{MD}

chlorhydrate d'ondansétron dihydraté
Comprimés, 4 mg et 8 mg, par voie orale
Solution buvable, 4 mg/5 mL, par voie orale
Injection, 2 mg/mL, par voie intraveineuse

PrZOFRAN^{MD} ODT

ondansétron
Comprimés à dissolution orale, 4 mg et 8 mg, par voie orale

Antiémétique

Antagoniste des récepteurs 5-HT₃

Code ATC A04AA01

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

Date d'approbation initiale :
30 mars 1998
Date de révision :
9 novembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 252778

ZOFRAN est une marque déposée

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires	11/2021
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes	10/2020

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	4
1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration	9
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	16
7.1.3 Enfants	17
7.1.4 Personnes âgées	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES	17
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques	17

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique	25
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		30
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	30
14	ETUDES CLINIQUES.....	31
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	31
14.2	Résultats de l'étude	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		38
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		49

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes (18 à 64 ans)

ZOFRAN^{MD} (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté 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.

1.1 Enfants (< 18 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie

- **Enfants (4 à 12 ans)** : ZOFRAN s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans.
- **Enfants (< 4 ans)** : ZOFRAN n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de moins de 4 ans.

Nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie

ZOFRAN n'est indiqué pour cette utilisation dans aucune population pédiatrique.

Nausées et vomissements postopératoires

ZOFRAN n'est indiqué pour cette utilisation dans aucune population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées (≥ 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie, Chez la personne âgée; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; 7.1.4 Personnes âgées; 10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées.](#)

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 pas indiqué pour cette utilisation dans la population gériatrique.

2 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.](#)

- 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Inspecter visuellement les solutions administrées par voie intraveineuse et les jeter si elles contiennent des particules ou si elles ont changé de couleur. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique](#).

La clairance de ZOFRAN est réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Chez ces patients, la dose quotidienne totale ne doit pas dépasser 8 mg, et peut être donnée en une fois, par voie intraveineuse ou orale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique](#).

ZOFRAN a d'importants effets cardiaques indésirables (allongement de l'intervalle QTc dont l'importance dépend de la dose administrée, spasme des artères coronaires, ischémie myocardique et séquelles). Ces effets sont signalés plus souvent avec l'administration intraveineuse, et devraient être plus marqués lorsque la vitesse de perfusion est élevée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Allongement de l'intervalle QTc; et Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires; 9.4 Interactions médicament-médicament, Médicaments allongeant l'intervalle QTc; 10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#).

Bien que l'efficacité et la tolérabilité de ZOFRAN aient été similaires chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes au cours des essais cliniques sur la chimiothérapie, les données modélisées sur la relation exposition-réponse montrent que l'effet prévu sur l'intervalle QTcF serait plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

Considérations posologiques qui réduisent les risques cardiaques :

- Utiliser la dose minimale efficace.
- Utiliser si possible des préparations administrées par voie orale (concentration maximale [C_{max}] plus faible).
- Considérations posologiques pour l'administration par voie intraveineuse (i.v.) :
 - **Perfuser lentement**, sur une période d'au moins 15 minutes.
 - **La dose i.v. maximale est de 16 mg (adultes)**.
 - **Envisager une surveillance de l'ECG** lorsque des patients âgés sont traités par une dose i.v. de 16 mg. Il existe un risque accru de léger allongement de

l'intervalle QTcF, supérieur à 10 ms (par rapport à la valeur de référence), pendant environ 10 minutes.

- **Diluer la dose i.v.** dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % (voir [4.4 Administration](#)) :
 - Personnes âgées (≥ 65 ans) : toutes les doses i.v.;
 - Adultes (< 65 ans) : doses i.v. > 8 mg.
- Après l'administration de la dose initiale, ne pas diminuer l'intervalle recommandé entre les perfusions subséquentes (p. ex., à 4 et à 8 heures). Des effets cardiaques indésirables ont été signalés après des doses subséquentes.

L'efficacité de ZOFRAN 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.

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.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Nausées et vomissements causés par une chimiothérapie fortement émétogène

Avertissement : Pour réduire les risques cardiaques, suivre rigoureusement les directives d'administration décrites à la section [4.1 Considérations posologiques](#).

- **Chez l'adulte (seulement) :**
 - Dose i.v. initiale, diluée (voir [4.4 Administration](#)), en perfusion de 15 minutes administrée 30 minutes avant la chimiothérapie :
 - dose habituelle de 8 mg;
 - dose maximale de 16 mg.
 - Après la chimiothérapie :
 - administration 4 heures et 8 heures après la dose initiale : 8 mg par voie i.v., en perfusion de 15 minutes;
 - après les 24 premières heures : 8 mg par voie orale toutes les 8 heures, pendant au plus 5 jours.

Nausées et vomissements causés par une chimiothérapie moins émétogène

Avertissement : Pour réduire les risques cardiaques, suivre rigoureusement les directives d'administration décrites à la section [4.1 Considérations posologiques](#).

- **Chez l'adulte :**

- Dose initiale :

- 8 mg par voie orale, de 1 à 2 heures avant la chimiothérapie;

OU

- 8 mg par voie i.v., diluée (voir [4.4 Administration](#)), en perfusion de 15 minutes administrée 30 minutes avant la chimiothérapie.

- Après la chimiothérapie : doses de 8 mg par voie orale, 2 fois par jour, pendant au plus 5 jours.

- **Chez l'enfant de 4 à 12 ans :**

- Dose initiale : de 3 à 5 mg/m² par voie i.v., en perfusion de 15 minutes administrée au moins 30 minutes avant la chimiothérapie.
- Après la chimiothérapie : 4 mg par voie orale, toutes les 8 heures.

- **Chez l'enfant de moins de 4 ans :**

ZOFAN n'est pas indiqué pour cette utilisation dans cette population pédiatrique.

- **Chez la personne âgée (≤ 65 ans) :**

Voir [4.4 Administration](#); [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

Chez la personne âgée (65 à 74 ans) :

- Dose i.v. initiale : 8 mg ou 16 mg*, diluée, en perfusion de 15 minutes.
- Peut être suivie de 2 doses i.v. de 8 mg, diluées, administrées en perfusion de 15 minutes 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 la personne âgée (≥ 75 ans) :

- Dose i.v. initiale : dose maximale de 8 mg, diluée, en perfusion de 15 minutes.
- Peut être suivie de 2 doses i.v.** de 8 mg, diluées, administrées en perfusion de 15 minutes 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

Avertissement : Pour réduire les risques cardiaques, suivre rigoureusement les directives d'administration décrites à la section [4.1 Considérations posologiques](#).

- **Chez l'adulte :**
 - Dose initiale : 8 mg par voie orale, de 1 à 2 heures avant la séance de radiothérapie.
 - Après une séance de radiothérapie : 8 mg par voie orale, toutes les 8 heures pendant au plus 5 jours.
- **Chez l'enfant (< 18 ans) :**
ZOFAN n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population pédiatrique.
- **Chez la personne âgée (≤ 65 ans) :**
Voir les sections [Chez l'adulte; 4.1 Considérations posologiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

Nausées et vomissements postopératoires

- **Chez l'adulte :**
 - Pour la prévention :
 - Une heure avant l'anesthésie : dose de 16 mg par voie orale;
 - OU**
 - Au moment de l'induction de l'anesthésie : dose de 4 mg par voie i.v., non diluée, en perfusion d'une durée de 2 à 5 minutes de préférence, mais non inférieure à 30 secondes.
 - Pour les vomissements et nausées postopératoires :
 - Dose unique de 4 mg par voie i.v., en perfusion d'une durée de 2 à 5 minutes de préférence, mais non inférieure à 30 secondes.
- **Chez l'enfant (< 18 ans) :**
ZOFAN n'est pas indiqué pour cette utilisation dans la population pédiatrique.
- **Chez la personne âgée (≤ 65 ans) :**
ZOFAN n'est pas indiqué pour cette utilisation chez la personne âgée.

4.4 Administration

Administration des comprimés

Les comprimés ZOFRAN doivent être avalés entiers avec du liquide.

Administration des comprimés à dissolution orale

Instructions pour les patients :

- N'essayez **pas** de pousser un comprimé ZOFRAN ODT à travers la pellicule d'aluminium sur la plaquette alvéolée.
- Juste avant l'utilisation, en ayant les doigts secs, enlevez délicatement la pellicule d'aluminium à l'endroit indiqué par la flèche. Poussez doucement le comprimé hors de l'alvéole.
- Placez immédiatement le comprimé ZOFRAN ODT sur la langue. Il se dissoudra en quelques secondes, et avalez ensuite comme d'habitude.

Administration des solutions pour perfusion i.v.

Comme avec tous les produits médicamenteux parentéraux, les mélanges intraveineux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour leur clarté, la présence de particules, d'un précipité, d'une décoloration et de fuites avant l'administration, quand la solution et le récipient le permettent. Les solutions troubles ou présentant l'une ou l'autre de ces caractéristiques ne doivent pas être utilisées. Voir aussi [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT, Stabilité et entreposage des solutions diluées](#).

Toutes les doses i.v. destinées aux personnes âgées, et les doses i.v. de plus de 8 mg destinées aux adultes, doivent être diluées dans 50 à 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %.

- **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.
- **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 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 100 à 1 000 mg reconstitués dans de l'eau pour injection BP, à raison de 5 mL par 100 mg de cyclophosphamide. 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 à 0,25 mg/mL administrée sur une période de 30 à 60 minutes.

5 SURDOSAGE

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

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

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 [10.2 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés 4 mg et 8 mg d'ondansétron base (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	lactose, stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, colorant jaune Opadry ou jaune Opaspray (à base de dioxyde de titane et d'oxyde de fer jaune) et amidon prégélatinisé

Orale	Solution buvable d'ondansétron base 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 (base)	aspartame, 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 base (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	Ampoules de 2 mL ou de 4 mL : acide citrique monohydraté, chlorure de sodium et citrate de sodium

Description

Comprimés ZOFTRAN à 4 mg :

Comprimés pelliculés, jaunes, ovales, portant gravée l'inscription « GX ET3 ». Chaque comprimé contient 4 mg d'ondansétron base (sous forme de chlorhydrate dihydraté) en plus des excipients suivants : lactose, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, 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 base (sous forme de chlorhydrate dihydraté) en plus des excipients suivants : lactose, cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, 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 arôme 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 ZOFRAN ODT à 4 mg et à 8 mg :

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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.

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT : L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrocardiographie](#)). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépendra de la concentration sérique maximale (C_{max}) d'ondansétron, laquelle est en grande partie déterminée par la voie d'administration, la dose et la vitesse de perfusion de l'ondansétron intraveineux. 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 médicaux entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

- diabète sucré;
- neuropathie autonome.

Ischémie myocardique et spasme des artères coronaires : L'ondansétron peut causer un vasospasme des artères coronaires et une ischémie myocardique, lesquels peuvent entraîner un infarctus du myocarde. Dans certains cas, les symptômes sont apparus immédiatement après la perfusion i.v., ou peu après la prise par voie orale, y compris après l'administration de faibles doses chez des patients n'ayant pas de maladie cardiovasculaire préexistante importante connue ni d'autres facteurs de risque. La prudence s'impose pendant et après l'administration d'ondansétron, et une surveillance étroite est recommandée chez les patients atteints d'une coronaropathie ischémique ou vasospastique connue ou soupçonnée ou d'une autre maladie cardiovasculaire sous-jacente importante.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Gastro-intestinal

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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique et des cas d'insuffisance hépatique ont été signalés chez les patients atteints de cancer inscrits aux essais cliniques. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Hépatique](#); et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

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.

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 ZOFTRAN et ZOFTRAN 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 ZOFTRAN ou ZOFTRAN 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

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. Les femmes aptes à procréer qui ont une vie sexuelle active et qui sont traitées par ZOFTRAN ou par ZOFTRAN ODT doivent 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de l'ondansétron pendant la grossesse n'est pas recommandée. L'utilisation de l'ondansétron au début de la grossesse a été associée à une légère augmentation des malformations orofaciales. Malgré certaines limites de la méthodologie, les données issues de plusieurs études épidémiologiques menées chez l'humain ont fait état d'une augmentation des cas de fentes orofaciales chez les nourrissons de femmes ayant reçu de l'ondansétron durant le premier trimestre de leur grossesse. Les observations recueillies dans le cadre de ces études ont fourni des résultats contradictoires quant à la survenue de malformations cardiaques.

Chez l'animal, l'ondansétron n'est pas tératogène (voir 16 [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 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.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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. L'effet sur l'intervalle QTcF devrait être plus marqué chez les patients de 75 ans et plus que chez les jeunes adultes, selon des données modélisées de la relation exposition-réponse. Voir [10.3 Pharmacocinétique, Personnes âgées](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les études 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.

Hépatique/biliaire/pancréatique :

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.

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 :

Les rapports d'hypokaliémie sont rares.

Divers :

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 spasme des artères coronaires, une ischémie

myocardique, un arrêt cardiaque et une mort soudaine ont été signalées (voir [7 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 hépatiques/biliaires/pancréatiques :

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 ZOFRAN et ZOFRAN ODT, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir [7 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

- Apomorphine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))
- Médicaments allongeant l'intervalle QTc
- Agents sérotoninergiques

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'ondansétron est en très grande partie métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 (principalement la CYP 3A4, de même que la CYP 2D6 et la CYP 1A2), et la clairance est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#)). Les inducteurs de CYP 3A4 peuvent augmenter la clairance de l'ondansétron (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs de CYP 3A4](#)).

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Inducteurs de CYP 3A4 : Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron, et qui devraient pouvoir pallier une hausse ou une baisse de l'activité enzymatique, 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.

Au cours d'une étude de pharmacocinétique menée auprès de 16 épileptiques traités au long cours par de la carbamazépine ou de la phénytoïne (des inducteurs de CYP 3A4), on a observé une réduction de l'aire sous la courbe (ASC), de la 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.

Inhibiteurs de CYP 2D6 : Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition de l'enzyme.

Médicaments allongeant l'intervalle QTc : L'emploi concomitant de ZOFRAN 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 1A (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone);
- antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, 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, télithromycine, tacrolimus);
- quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs d'histone désacétylase (p. ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments causant des anomalies électrolytiques : Il est déconseillé d'utiliser ZOFRAN 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 ZOFRAN, 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 [2 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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.

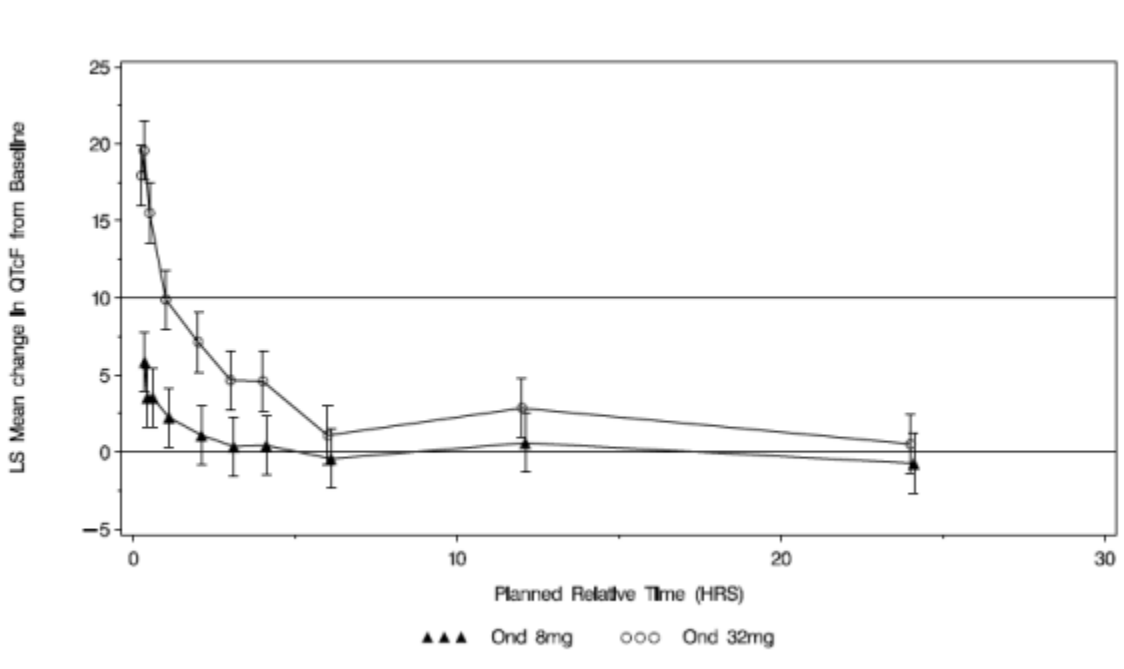
Électrocardiographie

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 ZOFRAN par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg de ZOFRAN 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

- Administration par voie orale

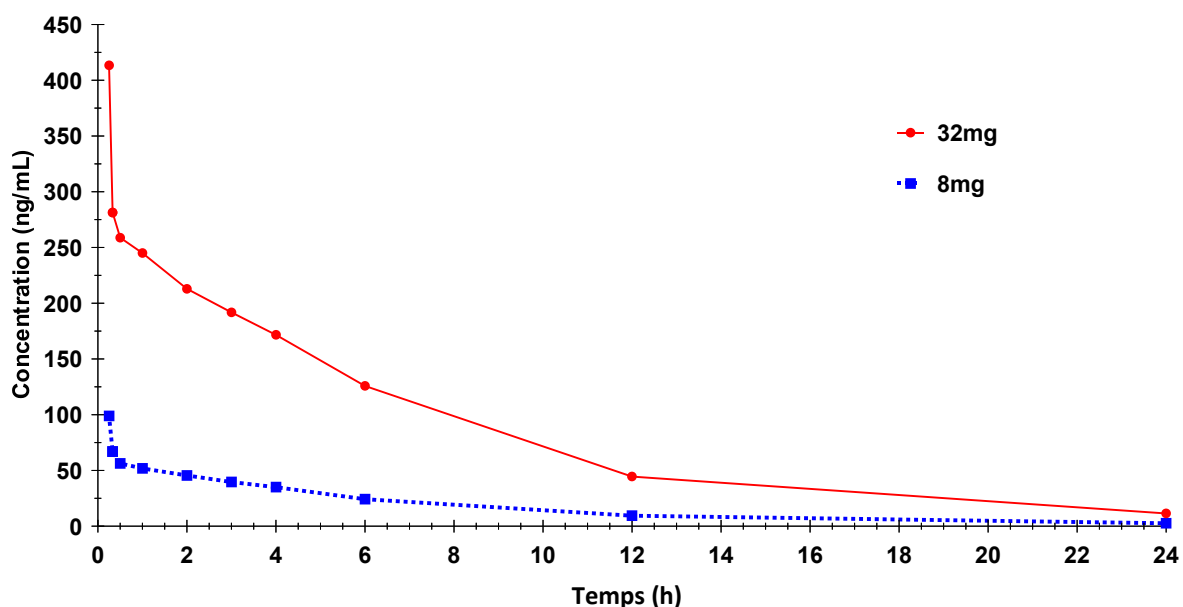
Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1 ½ heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. L'administration de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL.

- Administration par voie intraveineuse

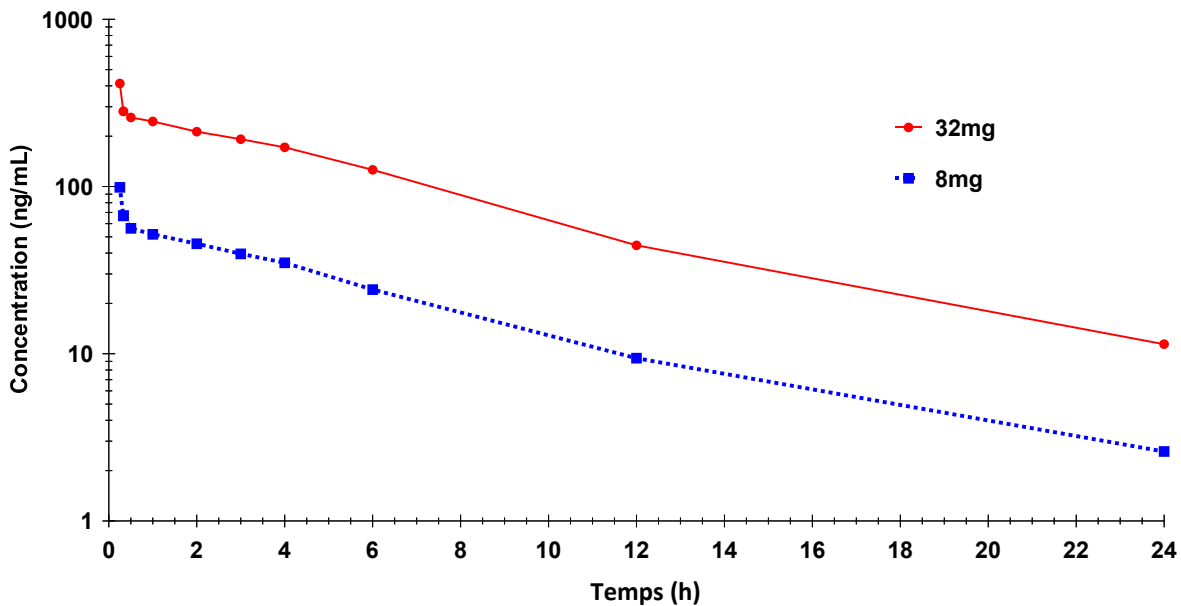
Études pharmacocinétiques chez des volontaires : La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. La perfusion i.v. continue de 1 mg/heure de ce médicament après une dose d'attaque de 8 mg a permis de maintenir les concentrations plasmatiques à plus de 30 ng/mL durant 24 heures.

Variations de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg :

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



Distribution

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

Voir aussi [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Pharmacocinétique non clinique](#).

Métabolisme

Des études *in vitro* sur le métabolisme ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 humain, 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. Les inducteurs de CYP 3A4 peuvent augmenter la clairance (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Inducteurs de CYP 3A4](#)).

Élimination

Après le métabolisme important d'une dose administrée par voie orale ou i.v., l'ondansétron est 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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées**

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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Chez la personne âgée](#)).

- **Polymorphisme génétique**

Isoenzyme CYP 2D6 : 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 (substrats de CYP 2D6). Aucune modification de la dose quotidienne ni de la fréquence d'administration de l'ondansétron n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de l'isoenzyme CYP 2D6.

- **Insuffisance hépatique**

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg de ZOFAN 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. Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère.

- **Insuffisance rénale**

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose quotidienne ou la fréquence d'administration, ni la voie d'administration chez les patients présentant une atteinte rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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 °C.

Aucune instruction particulière d'élimination.

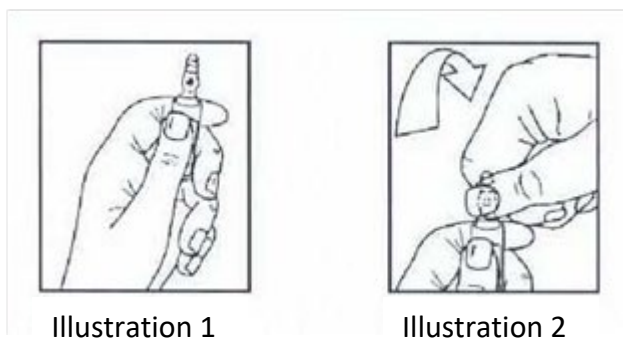
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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

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

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



PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS 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*

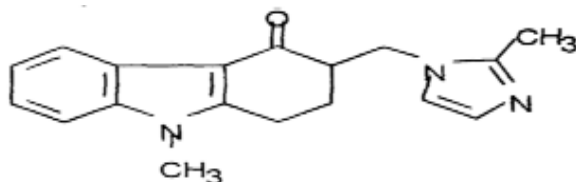
* Le sel est présent dans les comprimés et la préparation injectable. Les comprimés à dissolution orale sont constitués d'ondansétron base.

Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₁₈H₁₉N₃O.HCl.2H₂O (chlorhydrate dihydraté), 365,9
(chlorhydrate dihydraté)

C₁₈H₁₉N₃O (base), 293,4 (base)

Formule de structure :



• 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.

14 ETUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Les données cliniques d'essais pour les indications pour lesquelles le médicament a été initialement approuvé ne sont pas disponibles.

14.2 Résultats de l'étude

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.

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.

Tableau 3 : Prévention des vomissements postopératoires – réponse sur une période de 24 heures*						
	Traitement prophylactique par voie orale			Traitement prophylactique par voie i.v.		
Dose	ZOFTRAN 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de <i>p</i>	ZOFTRAN 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 ZOFTRAN étaient des femmes adultes qui ont reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

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

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

Tableau 5 : Prévention des vomissements causés par la radiothérapie – réponse sur une période de 24 heures*			
Traitement par voie orale			
Dose	ZOFTRAN 8 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Métoclopramide 10 mg par voie orale 3 f.p.j.*	Valeur de <i>p</i>
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 $\geq 80 \text{ cm}^2$.

* Les patients ont reçu la première dose de ZOFAN en comprimé à 8 mg ou le métoprolol (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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacodynamie non clinique

Modèle de furet : 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.

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie : 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.

Nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie : 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.

Dexaméthasone : 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 %).

Vidange gastrique : 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.

Allongement de l'intervalle QT : 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 [10.2 Pharmacodynamie – Électrocardiographie](#)).

Pharmacocinétique non clinique : 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 glucuronoylation 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.

Toxicologie générale :

- **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.

Tableau 6

Espèce	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**

Tableau 7 – 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.

Tableau 8 – 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	

Cancérogénicité

Tableau 9 – Études de cancérogénicité

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

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

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

L'administration d'ondansétron à des rates et à des lapines gravides a révélé que les fœtus étaient exposés à de faibles concentrations d'ondansétron et de ses métabolites.

L'ondansétron est retenu dans les yeux du fœtus, vraisemblablement fixé à la mélanine. Chez le rat, le passage de l'ondansétron et de ses métabolites dans le lait maternel est important. La concentration d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma prélevés simultanément.

L'administration quotidienne d'ondansétron à des rates gravides (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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT PrZOFRAN^{MD} (Comprimés et solution buvable)

comprimés de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté et solution buvable de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

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

comprimés d'ondansétron à dissolution orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZOFRAN et ZOFRAN ODT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZOFRAN et de ZOFRAN ODT**.

Pourquoi utilise-t-on ZOFRAN et ZOFRAN ODT ?

Enfants (4 à 17 ans) :

ZOFRAN (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) et ZOFRAN ODT (ondansétron) sont utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie.

Adultes (18 à 64 ans) :

ZOFRAN et ZOFRAN ODT sont utilisés :

- pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie et une radiothérapie; et
- pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Personnes âgées (65 ans et plus) :

ZOFRAN et ZOFRAN ODT sont utilisés pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie et une radiothérapie.

Comment ZOFRAN et ZOFRAN ODT agissent-ils?

ZOFRAN et ZOFRAN ODT sont des médicaments appelés antiémétiques. Les traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses sont associés à la libération d'une substance naturelle (sérotonine). La libération de sérotonine peut provoquer des nausées et des vomissements. On ignore de quelle façon ZOFRAN et ZOFRAN ODT agissent, mais on croit qu'ils aident à arrêter les effets de la sérotonine pour réduire les nausées et les vomissements.

Quels sont les ingrédients de ZOFRAN et ZOFRAN ODT?

ZOFRAN (comprimés)

- Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté
- Ingrédients non médicamenteux : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, colorants jaune Opaspray ou jaune Opadry (à base de dioxyde de titane et d'oxyde de fer jaune), hydroxypropylméthylcellulose, lactose et stéarate de magnésium.

ZOFRAN (solution buvable)

- Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté
- Ingrédients non médicamenteux : acide citrique, arôme de fraise (contenant de l'éthanol [alcool]), benzoate de sodium, citrate de sodium dihydraté et sorbitol.

ZOFRAN ODT (comprimés à dissolution orale)

- Ingrédient médicamenteux : ondansétron
- Ingrédients non médicamenteux : aspartame, arôme de fraise (contenant de l'éthanol [alcool]), gélatine, hydroxybenzoate de méthyle sodique, hydroxybenzoate de propyle sodique et mannitol.

ZOFRAN et ZOFRAN ODT sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :

ZOFRAN :

- Comprimés : 4 mg et 8 mg d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).
- Solution buvable : 4 mg/5 mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

ZOFRAN ODT :

- Comprimés à dissolution orale : 4 mg et 8 mg d'ondansétron.

Ne pas utiliser ZOFRAN ou ZOFRAN ODT si :

- vous êtes allergique à l'ondansétron ou au chlorhydrate d'ondansétron dihydraté, ou à l'un ou l'autre des ingrédients de ZOFRAN ou de ZOFRAN ODT;
- vous prenez de l'apomorphine (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZOFRAN ou ZOFRAN ODT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à ZOFTRAN ou à ZOFTRAN ODT, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il est déconseillé d'utiliser ZOFTRAN et ZOFTRAN ODT pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. ZOFTRAN et ZOFTRAN ODT peuvent passer dans le lait maternel et être nocifs pour votre bébé;
- avez des problèmes de foie;
- avez des signes d'obstruction ou de blocage des intestins;
- avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou vasculaires, y compris si vous courez un risque accru d'avoir ces problèmes. Vous présentez des facteurs de risque si, entre autres, vous :
 - avez des membres de la famille qui ont ou ont eu des problèmes cardiaques ou vasculaires,
 - fumez,
 - faites de l'hypertension (« haute pression »),
 - avez des taux élevés de cholestérol,
 - êtes diabétique ou
 - avez un excès de poids.
- souffrez d'une maladie appelée phénylcétonurie, car ZOFTRAN ODT contient de l'aspartame;
- prenez des médicaments qui modifient les taux de sérotonine dans le corps (p. ex., médicaments sérotoninergiques et neuroleptiques). En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez un allongement de l'intervalle QT/QTc (un trouble du rythme cardiaque) ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- prenez des médicaments qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT/QTc ou un déséquilibre des taux d'électrolytes. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez de faibles taux de potassium, de magnésium ou de calcium.

Autres mises en garde:

Syndrome sérotoninergique : ZOFTRAN et ZOFTRAN ODT peuvent causer un syndrome sérotoninergique, un trouble rare, mais potentiellement mortel. Ce syndrome peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez souffrir d'un syndrome sérotoninergique si vous prenez ZOFTRAN ou ZOFTRAN ODT avec certains antidépresseurs ou certains antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées et vomissements;
- tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination;

- battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Ischémie myocardique (apport sanguin insuffisant au cœur) : Le traitement par ZOFRAN ou ZOFRAN ODT peut causer une ischémie myocardique, ce qui peut entraîner une crise cardiaque. Une ischémie myocardique peut survenir peu après l'administration de ZOFRAN ou de ZOFRAN ODT. Les symptômes sont entre autres une douleur, une pression ou une gêne soudaines dans la poitrine, une sensation d'évanouissement, de l'anxiété, un essoufflement, des battements de cœur irréguliers, des nausées et des sueurs abondantes soudaines. Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant et après l'administration de ZOFRAN ou de ZOFRAN ODT. Toutefois, si vous notez le moindre symptôme d'ischémie myocardique, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Ce dernier pourrait réduire votre dose ou arrêter votre traitement et vous recommander un autre traitement.

Allongement de l'intervalle QT/QTc : ZOFRAN et ZOFRAN ODT peuvent avoir un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré au moyen d'un électrocardiogramme (ECG). Dans de rares cas, un allongement de l'intervalle QT/QTc peut provoquer des changements du rythme cardiaque (p. ex., battements de cœur rapides, lents ou irréguliers), ce qui peut entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement ou la mort. Votre risque est plus élevé si vous avez une maladie cardiaque, prenez certains médicaments qui interagissent avec l'ondansétron, êtes une femme ou avez plus de 65 ans. Il est important de suivre les instructions de votre professionnel de la santé concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous présentez le moindre symptôme d'un possible problème de rythme cardiaque, vous devez consulter un médecin immédiatement.

Réactions allergiques sévères : ZOFRAN et ZOFRAN ODT peuvent causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent être les suivants : respiration sifflante, douleur soudaine dans la poitrine, serrement dans la poitrine, palpitations, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée, boursouffures sur la peau ou urticaire. Si vous notez le moindre signe de réaction allergique sévère, **communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre professionnel de la santé vous dit de continuer le traitement.**

Grossesse :

- Si vous êtes enceinte, il existe pour votre bébé à naître des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Si vous pouvez devenir enceinte, vous devrez peut-être passer un test de grossesse avant de commencer votre traitement par ZOFRAN ou ZOFRAN ODT.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par ZOFRAN ou ZOFRAN ODT, et pendant au moins 2 jours après la fin de ce traitement.

Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options en matière de méthodes contraceptives efficaces.

- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par ZOFTRAN ou ZOFTRAN ODT, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivant pourraient interagir avec ZOFTRAN ou ZOFTRAN ODT :

- médicaments appelés inducteurs de CYP 3A4 (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et rifampicine);
- médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone, flécaïnide et propafénone);
- médicaments appelés antiémétiques, utilisés pour traiter les vomissements et les nausées (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine et dompéridone);
- médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib et lapatinib);
- médicaments appelés antipsychotiques, utilisés pour traiter la psychose ou la schizophrénie (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol et ziprasidone);
- médicaments appelés antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, amitriptyline, imipramine et maprotiline);
- médicaments appelés opioïdes, utilisés pour traiter la douleur (p. ex., méthadone et tramadol);
- médicaments appelés antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télichromycine, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine);
- médicaments appelés antipaludéens, utilisés pour traiter la malaria (p. ex., quinine et chloroquine);
- médicaments appelés antifongiques azolés, utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., vorinostat);
- médicaments appelés agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol et formotérol);
- médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes (p. ex., diurétiques, laxatifs, agents de lavement intestinal, amphotéricine B et corticostéroïdes à fortes doses);
- médicament appelé apomorphine, utilisé pour traiter la maladie de Parkinson;
- médicaments appelés agents sérotoninergiques, qui peuvent modifier le taux de sérotonine dans le corps (p. ex., triptans, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline

[IRSN], lithium, sibutramine, fentanyl et ses analogues, dextrométhorphanne, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pertazocine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO], linézolide et bleu de méthylène).

En cas de doute sur l'un ou l'autre des médicaments que vous prenez, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Comment prendre ZOFRAN ou ZOFRAN ODT :

- 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 professionnel de la santé.
- **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 professionnel de la santé.

Pour les comprimés ZOFRAN :

- Les comprimés ZOFRAN doivent être avalés entiers avec du liquide.

Pour les comprimés ZOFRAN ODT à dissolution orale :

- N'essayez pas de pousser ni de forcer un comprimé ZOFRAN ODT à travers l'emballage d'aluminium sans avoir enlevé le film. Pour sortir un comprimé ZOFRAN ODT de l'emballage d'aluminium, déchirez le long des perforations (lignes pointillées) pour détacher du reste de la plaquette une alvéole contenant un comprimé. Juste avant de devoir prendre le comprimé, en vous assurant d'avoir les doigts secs, enlevez délicatement le film à l'endroit indiqué par la flèche et poussez doucement le comprimé ZOFRAN ODT hors de l'alvéole.
- Pour prendre le comprimé ZOFRAN ODT, mettez-le rapidement sur votre langue, laissez-le se dissoudre et avalez. Le comprimé se dissoudra très rapidement.

Dose habituelle :

Prenez ZOFRAN ou ZOFRAN ODT exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la durée d'utilisation de ZOFRAN ou de ZOFRAN ODT qui conviennent pour vous. Votre dose dépendra du trouble que vous présentez, de votre âge, de votre état de santé actuel et de certains autres médicaments que vous pourriez prendre. Votre professionnel de la santé surveillera votre état tout au long de votre traitement et pourrait interrompre celui-ci, en réduire la dose ou l'arrêter complètement.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZOFRAN ou de ZOFRAN ODT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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 professionnel de la santé décide d'interrompre le traitement, ne conservez pas votre médicament, sauf si le professionnel de la santé vous le demande.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZOFRAN ou à ZOFRAN ODT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZOFRAN ou ZOFRAN ODT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici certains effets secondaires possibles :

- sensation de chaleur ou de bouffées de chaleur;
- hoquet.

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

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques (troubles touchant le muscle, les valves ou le rythme du cœur) : douleur ou gêne dans la poitrine, hypertension, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou évanouissement			✓
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables, troubles visuels (p. ex., vision brouillée)			✓
Troubles du mouvement (y compris dyskinésie) : perte de l'équilibre, de la coordination du langage ou des mouvements des membres, spasmes musculaires, difficulté à marcher, tremblements, roulement des yeux vers le haut ou rigidité musculaire anormale			✓
RARE			
Problèmes de la vue, tels que vision brouillée		✓	
Réaction allergique sévère immédiate : enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruption cutanée, urticaire ou accélération de la fréquence cardiaque			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Syndrome sérotoninergique : réaction pouvant causer des sensations d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, des sueurs abondantes, une température élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			✓
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urine anormalement foncée et selles anormalement pâles, douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, fatigue inhabituelle, nausées ou vomissements			✓
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes musculaires, crampes, constipation, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement			✓
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions			✓
Hypotension (« basse pression ») : étourdissements,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
évanouissement, sensation de vertige, vision brouillée, nausées ou vomissements			
Ischémie myocardique (apport insuffisant de sang au cœur, ce qui peut entraîner une crise cardiaque) : douleur, pression ou gêne soudaines dans la poitrine, sensation d'évanouissement, anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausées ou sueurs abondantes soudaines			✓
TRÈS RARE			
Problèmes de la vue, tels que cécité passagère		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (réactions cutanées sévères) : rougeur, formation de cloques ou desquamation touchant la peau et/ou l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou gonflement des ganglions			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Les **comprimés ZOFRAN** 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.

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

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

Pour en savoir plus sur ZOFRAN ou de ZOFRAN ODT :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.novartis.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision le 9 novembre 2021

ZOFRAN est une marque déposée

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ZOFRAN^{MD}** (Solution injectable)

solution injectable de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ZOFRAN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ZOFRAN**.

Pourquoi utilise-t-on ZOFRAN?

Enfants (4 à 17 ans) :

ZOFRAN (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie.

Adultes (18 à 64 ans) :

ZOFRAN est utilisé :

- pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie et une radiothérapie; et
- pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Personnes âgées (65 ans et plus) :

ZOFRAN est utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements durant une chimiothérapie et une radiothérapie.

Comment ZOFRAN agit-il?

ZOFRAN est un médicament appelé antiémétique. Les traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses sont associés à la libération d'une substance naturelle (sérotonine). La libération de sérotonine peut provoquer des nausées et des vomissements.

On ignore de quelle façon ZOFRAN agit, mais on croit qu'il aide à arrêter les effets de la sérotonine pour réduire les nausées et les vomissements.

Quels sont les ingrédients dans ZOFRAN?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'ondansétron dihydraté

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique monohydraté, chlorure de sodium et citrate de sodium.

ZOFRAN est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution injectable : 2 mg/mL d'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté).

Ne pas utiliser ZOFRAN si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate d'ondansétron dihydraté ou à l'un ou l'autre des ingrédients de ZOFRAN;
- vous prenez de l'apomorphine (un médicament utilisé pour traiter la maladie de Parkinson).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZOFRAN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à des médicaments semblables à ZOFRAN, comme des médicaments contenant du granisétron ou du palonosétron;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il est déconseillé d'utiliser ZOFRAN pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. ZOFRAN peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé;
- avez des problèmes de foie;
- avez des signes d'obstruction ou de blocage des intestins;
- avez ou avez eu des problèmes cardiaques ou vasculaires, y compris si vous courez un risque accru d'avoir ces problèmes. Vous présentez des facteurs de risque si, entre autres, vous :
 - avez des membres de la famille qui ont ou ont eu des problèmes cardiaques ou vasculaires,
 - fumez,
 - faites de l'hypertension (« haute pression »),
 - avez des taux élevés de cholestérol,
 - êtes diabétique ou
 - avez un excès de poids.

- prenez des médicaments qui modifient les taux de sérotonine dans le corps (p. ex., médicaments sérotoninergiques et neuroleptiques). En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez un allongement de l'intervalle QT/QTc (un trouble du rythme cardiaque) ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- prenez des médicaments qui peuvent causer un allongement de l'intervalle QT/QTc ou un déséquilibre des taux d'électrolytes. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé;
- avez de faibles taux de potassium, de magnésium ou de calcium.

Autres mises en garde:

Syndrome sérotoninergique : ZOFRAN peut causer un syndrome sérotoninergique, un trouble rare, mais potentiellement mortel. Ce syndrome peut entraîner de graves changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Vous pourriez souffrir d'un syndrome sérotoninergique si vous prenez ZOFRAN avec certains antidépresseurs ou certains antimigraineux.

Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées et vomissements;
- tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de la coordination;
- battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, nervosité, hallucinations, changements d'humeur, perte de conscience et coma.

Ischémie myocardique (apport sanguin insuffisant au cœur) : Le traitement par ZOFRAN peut causer une ischémie myocardique, ce qui peut entraîner une crise cardiaque. Une ischémie myocardique peut survenir peu après l'administration de ZOFRAN. Les symptômes sont entre autres une douleur, une pression ou une gêne soudaines dans la poitrine, une sensation d'évanouissement, de l'anxiété, un essoufflement, des battements de cœur irréguliers, des nausées et des sueurs abondantes soudaines. Votre professionnel de la santé surveillera votre état pendant et après l'administration de ZOFRAN. Toutefois, si vous notez le moindre symptôme d'ischémie myocardique, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé. Ce dernier pourrait réduire votre dose ou arrêter votre traitement et vous recommander un autre traitement.

Allongement de l'intervalle QT/QTc : ZOFRAN peut avoir un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré au moyen d'un électrocardiogramme (ECG). Dans de rares cas, un allongement de l'intervalle QT/QTc peut provoquer des changements du rythme cardiaque (p. ex., battements de cœur rapides, lents ou irréguliers), ce qui peut entraîner des étourdissements, des palpitations (sensation de battements de cœur rapides, forts ou irréguliers), un évanouissement ou la mort. Votre risque

est plus élevé si vous avez une maladie cardiaque, prenez certains médicaments qui interagissent avec l'ondansétron, êtes une femme ou avez plus de 65 ans. Il est important de suivre les instructions de votre professionnel de la santé concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous présentez le moindre symptôme d'un possible problème de rythme cardiaque, vous devez consulter un médecin immédiatement.

Réactions allergiques sévères : ZOFRAN peut causer des réactions allergiques chez certaines personnes. Les symptômes d'une réaction allergique sévère peuvent être les suivants : respiration sifflante, douleur soudaine dans la poitrine, serrement dans la poitrine, palpitations, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, éruption cutanée, boursoufflures sur la peau ou urticaire. Si vous notez le moindre signe de réaction allergique sévère, **communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Cessez de prendre ce médicament, sauf si votre professionnel de la santé vous dit de continuer le traitement.**

Grossesse :

- Si vous êtes enceinte, il existe pour votre bébé à naître des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Si vous pouvez devenir enceinte, vous devrez peut-être passer un test de grossesse avant de commencer votre traitement par ZOFRAN.
- Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par ZOFRAN, et pendant au moins 2 jours après la fin de ce traitement. Demandez à votre professionnel de la santé quelles sont les options en matière de méthodes contraceptives efficaces.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient interagir avec ZOFRAN :

- médicaments appelés inducteurs de CYP 3A4 (p. ex., phénytoïne, carbamazépine et rifampicine);
- médicaments utilisés pour traiter des troubles du rythme cardiaque (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide, amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone, flécaïnide et propafénone);
- médicaments appelés antiémétiques, utilisés pour traiter les vomissements et les nausées (p. ex., dolasétron, palonosétron, granisétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine et dompéridone);
- médicaments appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib et lapatinib);
- médicaments appelés antipsychotiques, utilisés pour traiter la psychose ou la schizophrénie (p. ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol et ziprasidone);

- médicaments appelés antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression (p. ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques, amitriptyline, imipramine et maprotiline);
- médicaments appelés opioïdes, utilisés pour traiter la douleur (p. ex., méthadone et tramadol);
- médicaments appelés antibiotiques, utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., érythromycine, clarithromycine, télicycline, tacrolimus, moxifloxacine, lévofloxacine et ciprofloxacine);
- médicaments appelés antipaludéens, utilisés pour traiter la malaria (p. ex., quinine et chloroquine);
- médicaments appelés antifongiques azolés, utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole et voriconazole);
- médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., vorinostat);
- médicaments appelés agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol et formotérol);
- médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes (p. ex., diurétiques, laxatifs, agents de lavement intestinal, amphotéricine B et corticostéroïdes à fortes doses);
- médicament appelé apomorphine, utilisé pour traiter la maladie de Parkinson;
- médicaments appelés agents sérotoninergiques, qui peuvent modifier le taux de sérotonine dans le corps (p. ex., triptans, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine [ISRS], inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline [IRSN], lithium, sibutramine, fentanyl et ses analogues, dextrométhorphan, tramadol, tapentadol, mépéridine, méthadone, pertazocine, millepertuis [*Hypericum perforatum*], inhibiteurs de la monoamine-oxydase [IMAO], linézolide et bleu de méthylène).

En cas de doute sur l'un ou l'autre des médicaments que vous prenez, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Comment prendre ZOFRAN :

ZOFRAN injectable sera préparé et administré par un professionnel de la santé ou sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose et la durée d'utilisation de ZOFRAN qui conviennent pour vous. Votre dose dépendra du trouble que vous présentez, de votre âge, de votre état de santé actuel et de certains autres médicaments que vous pourriez prendre. Votre professionnel de la santé surveillera votre état tout au long de votre traitement et pourrait interrompre celui-ci, en réduire la dose ou l'arrêter complètement.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZOFRAN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZOFRAN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZOFRAN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Voici certains effets secondaires possibles :

- sensation de chaleur ou de bouffées de chaleur;
- douleur, rougeur et sensation de brûlure au point d'injection;
- hoquet.

Si vous ne vous sentez pas bien ou que vous présentez des symptômes que vous ne comprenez pas, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Problèmes cardiaques (troubles touchant le muscle, les valves ou le rythme du cœur) : douleur ou gêne dans la poitrine, hypertension, rythme cardiaque irrégulier, essoufflement ou évanouissement			✓
Convulsions : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables, troubles visuels (p. ex., vision brouillée)			✓
Troubles du mouvement (y compris dyskinésie) : perte de l'équilibre, de la coordination du langage ou des mouvements des membres, spasmes			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
musculaires, difficulté à marcher, tremblements, roulement des yeux vers le haut ou rigidité musculaire anormale			
RARE			
Problèmes de la vue, tels que vision brouillée		✓	
Réaction allergique sévère immédiate : enflure de la bouche ou de la gorge, difficultés respiratoires, éruption cutanée, urticaire ou accélération de la fréquence cardiaque			✓
Syndrome sérotoninergique : réaction pouvant causer des sensations d'agitation ou de nervosité, des bouffées de chaleur, des secousses musculaires, des mouvements involontaires des yeux, des sueurs abondantes, une température élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire			✓
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), urine anormalement foncée et selles anormalement pâles, douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, fatigue inhabituelle, nausées ou vomissements			✓
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : faiblesse musculaire, spasmes			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
musculaires, crampes, constipation, sensation de battements de cœur sautés ou palpitations, fatigue, fourmillement ou engourdissement			
Allongement de l'intervalle QT (trouble du rythme cardiaque) : battements de cœur irréguliers, palpitations, étourdissements, évanouissement, perte de conscience ou convulsions			✓
Hypotension (« basse pression ») : étourdissements, évanouissement, sensation de vertige, vision brouillée, nausées ou vomissements			✓
Ischémie myocardique (apport insuffisant de sang au cœur, ce qui peut entraîner une crise cardiaque) : douleur, pression ou gêne soudaines dans la poitrine, sensation d'évanouissement, anxiété, essoufflement, battements de cœur irréguliers, nausées ou sueurs abondantes soudaines			✓
TRÈS RARE			
Problèmes de la vue, tels que cécité passagère		✓	
Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique (réactions cutanées sévères) : rougeur, formation de cloques ou desquamation touchant la peau et/ou			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, fièvre, frissons, maux de tête, toux, courbatures ou gonflement des ganglions			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

ZOFRAN injectable (ampoule non ouverte) doit être conservé à une température inférieure à 30 °C. Ne pas congeler ni stériliser à l'autoclave. Protéger de la lumière.

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

Pour en savoir plus sur ZOFRAN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.novartis.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision le 9 novembre 2021

ZOFRAN est une marque déposée.