

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **Auro-Ondansetron Injection**

Ondansétron injectable BP

Ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)

Solution stérile pour injection intraveineuse

2 mg/mL

Antiémétique

(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Auro Pharma Inc.

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402

Woodbridge, ON L4L 8K8

CANADA

Date de révision :

Le 4 Février 2021.

N° de contrôle de la présentation : 248445

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES.....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	23
MICROBIOLOGIE.....	25
TOXICOLOGIE.....	25
RÉFÉRENCES.....	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

Pr Auro-Ondansetron Injection
Ondansétron injectable BP
Ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté)
2 mg/mL

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Injection d'ondansétron à 2 mg/mL (sous forme de chlorhydrate dihydraté)	Préparation sans agent de conservation : Acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), azote et eau pour injection. Préparation avec agent de conservation : Acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), méthylparabène (comme agent de conservation), propylparabène (comme agent de conservation), azote et eau pour injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Auro-Ondansetron Injection est indiqué pour :

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

Pédiatrie (4 - 18 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie

Le chlorhydrate d'ondansétron s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Auro-Ondansetron Injection n'est pas indiqué pour le traitement des enfants de 3 ans et moins.

Nausées et vomissements consécutifs à la radiothérapie-

Auro-Ondansetron Injection n'est indiqué dans aucun groupe d'âges au sein de cette population.

Nausées et vomissements postopératoires

Auro-Ondansetron Injection n'est pas indiqué dans aucun groupe d'âges au sein de cette population.

Gériatrie (> 65 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie et à la radiothérapie

L'efficacité et la tolérabilité du chlorhydrate d'ondansétron se sont révélées semblables à celles qui ont été observées chez des adultes plus jeunes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique de l'emploi du chlorhydrate d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée et son utilisation n'est donc pas indiquée dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

- Auro-Ondansetron Injection est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité au médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients qui le composent. Pour obtenir une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- L'utilisation concomitante d'apomorphine et d'ondansétron est contre-indiquée compte tenu des cas rapportées d'hypotension profonde et de perte de conscience lorsque de l'apomorphine a été administrée en même temps que l'ondansétron.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Immunitaire

Une hypersensibilité croisée à l'égard de différents antagonistes des récepteurs 5-HT₃ a été signalée. Des patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ont manifesté des réactions encore plus marquées lorsqu'ils ont été exposés à un autre médicament appartenant à la même classe. L'administration d'un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ différent n'est pas recommandée comme substitut chez les patients ayant manifesté une réaction d'hypersensibilité, même légère, à un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc : L'ondansétron allonge l'intervalle QT (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrocardiographie). L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc dépend de la dose et du débit de la perfusion. En outre, après la commercialisation de ce produit, des cas de torsade de pointes ont été signalés chez des patients recevant de l'ondansétron. 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. La torsade de pointes peut être asymptomatique ou peut 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 ou qui peuvent

développer un allongement de l'intervalle QTc, y compris ceux ayant une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie ou qui prennent d'autres médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT ou des anomalies électrolytiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). On doit remédier à l'hypokaliémie, à l'hypocalcémie et à l'hypomagnésémie avant d'amorcer l'administration d'ondansétron.

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

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

Généralités

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

Neurologique

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le médicament n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'un ictère. Chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, la clairance d'une dose de 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron administrée par voie intraveineuse a diminué de façon significative, et la demi-vie sérique a significativement augmenté. Dans les cas d'atteinte hépatique modérée ou sévère, il est par conséquent recommandé de réduire la dose et de ne pas dépasser 8 mg/jour. La dose peut être administrée en une seule fois, par voie orale ou intraveineuse.

L'ondansétron ne semble pas en soi stimuler ni inhiber le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ responsable du métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Comme l'ondansétron est métabolisé par des isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, les agents qui déclenchent ou inhibent la libération de ces enzymes peuvent modifier la clairance et, par conséquent, la demi-vie de l'ondansétron. Compte tenu des données existantes, on ne recommande cependant pas d'adapter la posologie de ce dernier chez les sujets qui prennent des médicaments métabolisés par cette voie enzymatique.

Gastro-intestinale

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

Reproduction

Avant d'amorcer un traitement par Auro-Ondansetron Injection chez une femme apte à procréer, il faut s'assurer qu'elle n'est pas enceinte.

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

Populations particulières

Femmes enceintes : L'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 TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie).

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Le chlorhydrate d'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 les 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 (ex., vision brouillée) pendant, ou peu de temps après, l'administration intraveineuse d'ondansétron, surtout à des vitesses de perfusion égales ou supérieures à 30 mg en 15 minutes.

Hypersensibilité :

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

Réactions locales :

Douleur, rougeur et brûlure ont été signalées au site d'injection.

Métabolisme :

Des augmentations transitoires de l'ALT et de l'AST, dépassant de deux fois la limite supérieure

de la normale, ont été observées chez environ 5 % des patients. Ces augmentations ne semblaient pas liées à la dose ni à la durée du traitement. Il existe des rapports sur des cas d'insuffisance hépatique et de décès chez des cancéreux recevant des médicaments de façon concomitante, y compris des produits pouvant être hépatotoxiques ou cytotoxiques et des antibiotiques. L'étiologie de l'insuffisance hépatique n'est pas claire. On a fait état, quoique rarement, de cas d'hypokaliémie.

Divers :

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

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Plus de 250 millions de patients-jours de traitement par le chlorhydrate d'ondansétron ont été effectués depuis le lancement international du produit. Les effets suivants ont été signalés spontanément durant la période postcommercialisation du chlorhydrate d'ondansétron; le lien entre ces effets et l'ondansétron n'est toutefois pas toujours clairement établi.

Les profils des effets indésirables chez les enfants et les adolescents ont été comparables à ceux qui ont été observés chez les adultes.

Troubles immunitaires :

Des cas rares de réactions d'hypersensibilité 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 une prolongation de l'intervalle QTc, des cas de torsades de pointes, de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de mort soudaine ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Troubles oculaires :

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

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

Troubles hépatobiliaires :

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

Troubles du système nerveux :

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

Des cas peu fréquents (< 1 %) évoquant des réactions extrapyramidales y compris des crises oculogyres ou des réactions dystoniques (dyskinésie orofaciale, 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 le chlorhydrate d'ondansétron, lorsqu'ils sont administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques et/ou des neuroleptiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

De rares cas de hoquet ont aussi été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Interactions médicamenteuses graves**

- Apomorphine (voir CONTRE-INDICATIONS)

Interactions médicament-médicament

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

L'ondansétron est métabolisé par plusieurs isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ : CYP3A4, CYP2D6 et CYP1A2. Malgré la multiplicité des enzymes qui concourent au métabolisme de l'ondansétron pouvant pallier à une hausse ou à une baisse de l'activité enzymatique, on a constaté que les patients traités par des inducteurs de CYP3A4 (ex., phénytoïne, carbamazépine et rifampicine) présentaient une augmentation de la clairance de l'ondansétron administré par voie orale et une baisse des concentrations sanguines de l'ondansétron. Aucun effet sur la clairance de l'ondansétron n'a encore été observé à la suite de l'inhibition d'une enzyme ou du ralentissement de l'activité enzymatique (ex., dans le cas d'une déficience génétique en CYP2D6).

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc : L'emploi concomitant du chlorhydrate

d'ondansétron 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 aux 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 la classe IA (ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide);
- antiarythmiques de la classe III (ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone);
- antiarythmiques de la classe IC (ex., flécaïnide, propafénone);
- antiémétiques (ex., dolasétron, dropéridol, chlorpromazine, prochlorpérazine);
- inhibiteurs de la tyrosine kinase (ex., vandétanib, sunitinib, nilotinib, lapatinib);
- antipsychotiques (ex., chlorpromazine, pimozide, halopéridol, ziprasidone);
- antidépresseurs (ex., citalopram, fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques tels que amitriptyline, imipramine, maprotiline);
- opioïdes (ex., méthadone);
- dompéridone;
- antibiotiques macrolides et analogues (ex., érythromycine, clarithromycine, télithromycine, tacrolimus);
- antibiotiques de la famille des quinolones (ex. moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine);
- antipaludéens (ex., quinine, chloroquine);
- antifongiques azolés (ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole);
- inhibiteurs de l'histone désacétylases (ex., vorinostat);
- agonistes des récepteurs bêta-2-adrénrgiques (ex., salmétérol, formotérol).

Médicaments qui causent des anomalies électrolytiques : Il faut éviter l'usage de chlorhydrate d'ondansétron en association avec des médicaments qui peuvent perturber les concentrations d'électrolytes. Ces médicaments comprennent notamment les suivants, sans s'y limiter :

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

Les listes ci-dessus de médicaments pouvant avoir des interactions ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter des sources d'information récentes pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QTc ou qui causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens qui, selon des études récentes, exercent de tels effets.

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 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, les IRSN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]), ainsi qu'avec des médicaments pouvant altérer le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, y compris le linézolide [un antibiotique qui est un IMAO non sélectif et réversible], et le bleu de méthylène; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie :

Chez les adultes :

Chimiothérapie fortement émétogène (ex., traitements comprenant du cisplatine)

Dose initiale pour la prévention des vomissements durant les premières 24 h consécutives à la chimiothérapie :

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

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

L'efficacité d'Auro-Ondansetron Injection 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.

Postchimiothérapie :

Deux doses additionnelles d'Auro-Ondansetron Injection de 8 mg peuvent être administrées par voie IV (perfusions de 15 minutes) 4 et 8 heures après l'administration de la dose initiale d'Auro-Ondansetron Injection.

Après les 24 premières heures, le patient peut prendre d'ondansétron par voie orale à raison de 8 mg toutes les 8 heures¹ pendant une période de 5 jours ou moins.

Remarque : Auro-Ondansetron Injection est offert uniquement en tant que solution injectable.

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

Dose initiale :

Huit (8) mg d'Auro-Ondansetron Injection administrés par perfusion IV pendant 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie; ou 8 mg de d'ondansétron par voie orale, 1 ou 2 heures avant la chimiothérapie.

Remarque : Auro-Ondansetron Injection est offert uniquement en tant que solution injectable.

Postchimiothérapie :

8 mg de d'ondansétron par voie orale, 2 fois par jour, pendant une période allant jusqu'à 5 jours.

Remarque : Auro-Ondansetron Injection est offert uniquement en tant que solution injectable.

Chez les enfants :

À ce jour, l'utilisation clinique du chlorhydrate d'ondansétron pour le traitement des nausées et des vomissements consécutifs à la chimiothérapie chez les enfants est limitée, mais le chlorhydrate d'ondansétron s'est révélé efficace et bien toléré lorsqu'il a été administré à des enfants de 4 à 12 ans. Auro-Ondansetron Injection doit être administré par voie IV à raison de 3 à 5 mg/m² sur une période de 15 minutes, au moins 30 minutes avant la chimiothérapie. Pour les enfants de 3 ans et moins, les données sont insuffisantes et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques. Par conséquent, Auro-Ondansetron Injection n'est pas indiqué chez les enfants de 3 ans et moins (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez les personnes âgées :

Préparation administrée par voie IV :

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

Chez les patients de 65 à 74 ans, la dose initiale d'Auro-Ondansetron Injection de 8 ou de 16 mg,

¹ L'efficacité de la posologie biquotidienne pour le traitement des vomissements causes 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.

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

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

Nausées et vomissements postopératoires :

Chez les adultes :

Pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires, d'ondansétron peut être administré à raison d'une dose unique de 16 mg par voie orale 1 heure avant l'anesthésie.

Remarque : Auro-Ondansetron Injection est offert uniquement en tant que solution injectable.

Une autre option thérapeutique consiste à administrer, au moment de l'induction de l'anesthésie, une dose unique de 4 mg non diluée, par injection intraveineuse sur une période d'au moins 30 secondes mais allant de préférence à 2 à 5 minutes.

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

Chez les enfants :

Le chlorhydrate d'ondansétron n'a pas été employé chez les enfants pour prévenir ou traiter les nausées et les vomissements postopératoires. Auro-Ondansetron Injection n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les enfants (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Chez les personnes âgées :

L'expérience clinique dans l'emploi du chlorhydrate d'ondansétron pour prévenir et traiter les nausées et les vomissements postopératoires chez les personnes âgées est limitée. Auro-Ondansetron Injection n'est pas indiqué pour cette utilisation chez les personnes âgées (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Patients présentant une atteinte rénale ou hépatique :

Atteinte rénale :

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

Atteinte hépatique :

La clairance d'une dose intraveineuse de 8 mg de chlorhydrate d'ondansétron est significativement réduite et la demi-vie sérique du médicament est significativement prolongée chez les sujets présentant une atteinte hépatique sévère. Il est donc recommandé de diminuer la dose et de ne pas

dépasser 8 mg par jour chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère. Cette dose totale peut être donnée en une seule fois, par voie intraveineuse ou orale.

Aucune étude n'a été menée à ce jour chez des patients souffrant d'un ictère.

Métaboliseurs lents de la spartéine/débrisoquine :

La demi-vie d'élimination et les taux plasmatiques d'une dose unique de 8 mg IV d'ondansétron ne sont pas différents selon qu'il s'agisse de patients considérés comme des métaboliseurs lents ou comme des métaboliseurs rapides de la spartéine et de la débrisoquine. Aucune modification de la dose quotidienne ni de la fréquence d'administration n'est recommandée chez les métaboliseurs lents de la spartéine et de la débrisoquine.

Administration

Administration des solutions pour perfusion IV

Compatibilité avec les solutions IV :

Auro-Ondansétron Injection ne doit être mélangé qu'avec les solutions pour perfusion recommandées ci-dessous :

Auro-Ondansétron Injection (sans agent de conservation – ampoules et fioles de 2 mL et 4 mL) :

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

Auro-Ondansétron Injection (avec agent de conservation – fioles de 20 mL) :

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

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

Compatibilité avec d'autres médicaments :

Auro-Ondansétron Injection 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 mcg/mL. Si la concentration des médicaments cytotoxiques nécessaires est supérieure aux valeurs indiquées ci-dessous, ces médicaments doivent être administrés dans une tubulure IV séparée.

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

Dexaméthasone – un mélange contenant 8 mg d'ondansétron et 20 mg de phosphate de dexaméthasone dans 50 mL d'une solution injectable de dextrose à 5 % conservée dans un sac à perfusion en chlorure de polyvinyle de 50 mL s'est révélé physiquement et chimiquement stable pendant une période allant jusqu'à 2 jours à la température ambiante, et jusqu'à 7 jours entre 2 et 8 °C. De plus, le même mélange est compatible avec les nécessaires à perfusion Continu-Flo*.

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

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

Carboplatine : concentrations de 0,18 à 9,9 mg/mL administrées sur une période de 10 à 60 minutes.

Ceftazidime : injection IV en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 250 à 2000 mg reconstitués avec de l'eau pour injection BP.

Cyclophosphamide : injection IV en bolus, sur une période d'environ 5 minutes, de 100 à 1000 mg reconstitués avec de l'eau pour injection BP, à raison de 5 mL par 100 mg de cyclophosphamide.

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

Étoposide : concentrations de 0,144 mg/mL à 0,25 mg/mL administrées sur une période de 30 à 60 minutes.

SURDOSAGE

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

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

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

Une « cécité soudaine » (amaurose) pendant 2 ou 3 minutes, accompagnée de constipation sévère, s'est produite chez un patient ayant reçu 72 mg d'ondansétron IV en une seule dose. Une hypotension (avec 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 vasovagal 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 provoque un allongement de l'intervalle QT proportionnellement à la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie). La surveillance par ECG est recommandée en cas de surdose.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

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

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

Pharmacodynamie

Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme humain ont révélé que l'ondansétron est un substrat de certaines isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀, notamment CYP1A2, CYP2D6 et CYP3A4. L'isoenzyme CYP3A4 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 CYP2D6) sera vraisemblablement compensée par les autres enzymes et fera probablement peu varier, dans son

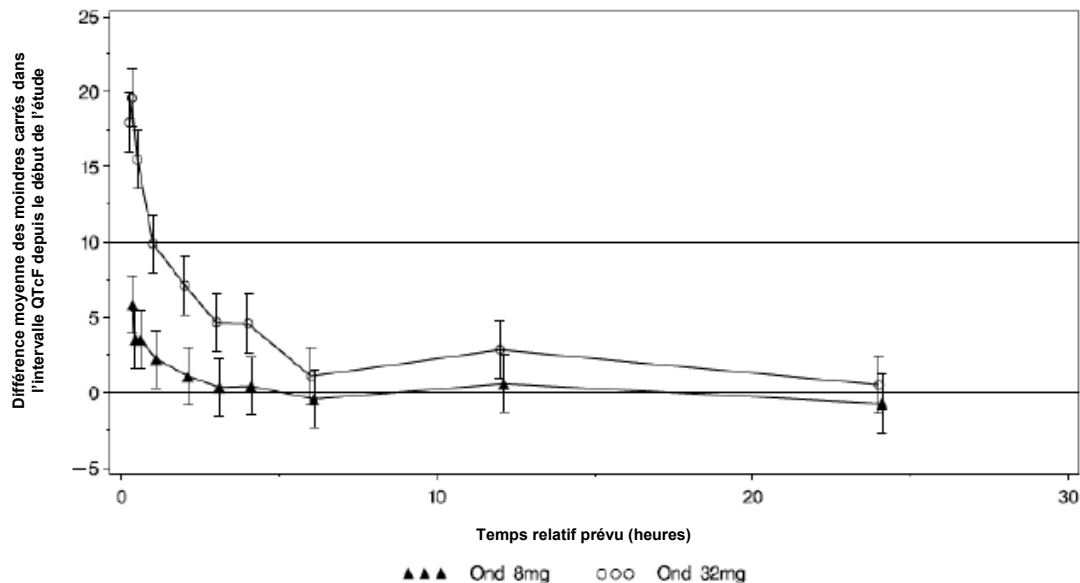
ensemble, la clairance de l'ondansétron.

Électrocardiographie

L'effet de l'ondansétron sur l'intervalle QTc a été évalué dans le cadre d'une étude croisée, à double insu, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo et témoin positif (moxifloxacine) chez 58 hommes et femmes adultes en santé. L'ondansétron a été évalué à doses uniques de 8 mg et 32 mg, administrés par perfusion intraveineuse durant 15 minutes. À la plus forte dose évaluée de 32 mg, un allongement de l'intervalle QTc corrigé selon la formule de Fridericia ($QT/RR^{0,33}=QTcF$) a été observé 15 minutes à 4 heures suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence maximale moyenne (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 19,6 (21,5) ms à 20 minutes. À la plus faible dose évaluée de 8 mg, un allongement de l'intervalle QTc a été observé 15 minutes à 1 heure suivant le début de la perfusion de 15 minutes, avec une différence moyenne maximale (limite supérieure de l'IC à 90 %) dans le QTcF par rapport à celui du placebo après la correction de la valeur initiale de 5,8 (7,8) ms à 15 minutes. On s'attend à ce que l'importance de l'allongement QTc causé par l'ondansétron soit plus grande si le taux d'infusion 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 d'ondansétron par voie orale. D'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, une dose orale de 8 mg d'ondansétron pourrait entraîner une augmentation moyenne de l'intervalle QTcF de 0,7 ms (IC à 90 % - 2,1, 3,3) à l'état d'équilibre, laissant présager une concentration plasmatique maximale moyenne de 24,7 ng/mL (IC à 95 % - 21,1, 29,0).

L'importance de l'allongement de l'intervalle QTc à la dose recommandée de 5 mg/m² chez les

enfants n'a pas été étudiée, mais les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques laissent prévoir une augmentation moyenne de 6,6 ms (IC à 90 % - 2,8, 10,7) aux concentrations plasmatiques maximales.

Pharmacocinétique

Des études pharmacocinétiques chez des volontaires ont révélé que des concentrations plasmatiques de pointe de 20 à 30 ng/mL étaient atteintes environ 1½ heure après l'administration orale de 8 mg d'ondansétron. La perfusion de 8 mg d'ondansétron donne lieu à une concentration de pointe de 80 à 100 ng/mL. L'administration de comprimés à 8 mg toutes les 8 heures pendant 6 jours a fait passer la concentration plasmatique maximale à 40 ng/mL. La perfusion IV continue de 1 mg/heure de ce médicament après une dose d'attaque de 8 mg a permis de maintenir les concentrations plasmatiques à plus de 30 ng/mL durant 24 heures.

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

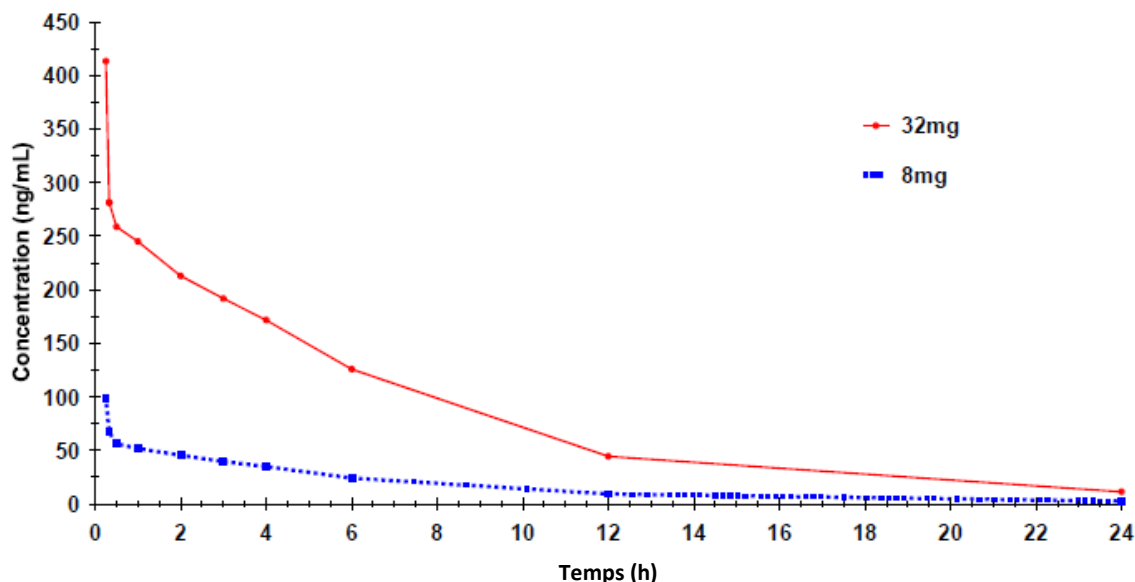
Administré par voie orale ou IV, l'ondansétron est en très grande partie métabolisé et excrété dans l'urine et les selles. Chez l'humain, moins de 10 % de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Les principaux métabolites urinaires sont les glucurono- (45 %) et sulfoconjugués (20 %) et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

Après administration d'une dose de 8 mg par voie orale ou IV, la demi-vie de l'ondansétron est de 3 ou 4 heures environ; chez les personnes âgées, elle peut atteindre 6 à 8 heures.

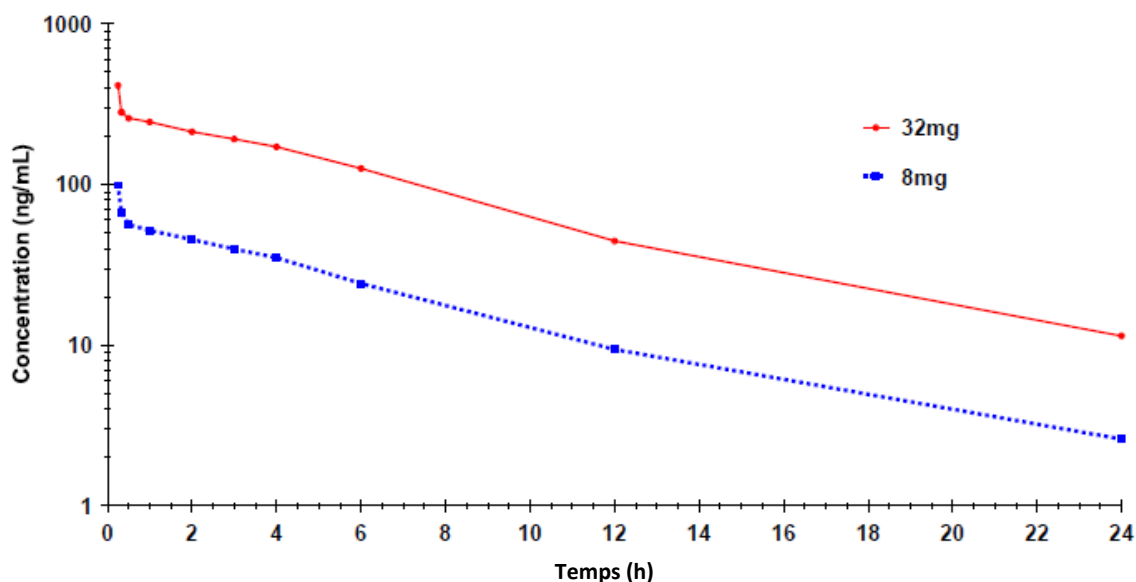
La variation de la concentration plasmatique moyenne d'ondansétron en fonction du temps, après l'administration d'une dose de 8 mg et de 32 mg est illustrée ci-dessous :

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

Échelle linéaire



Échelle semi-logarithmique



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

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Solution stérile pour injection intraveineuse :

Conserver à la température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler et protéger de la lumière.

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. Il semblerait que l'ondansétron injectable dilué dans d'autres solutions pour perfusion compatibles (mannitol 10 % p/v pour injection; solution de Ringer pour injection; chlorure de potassium 0,3 % p/v et chlorure de sodium 0,9 % p/v pour injection; chlorure de potassium 0,3 % p/v et dextrose 5 % p/v pour injection) serait également stable dans des seringues en polypropylène. Les solutions injectables doivent être préparées au moment de la perfusion. Auro-Ondansetron Injection, une fois dilué dans une solution IV recommandée, doit être utilisé dans les 24 heures s'il est conservé à la température ambiante de 15 °C à 30 °C ou dans les 72 heures s'il est conservé au réfrigérateur à 2 °C à 8 °C, à cause du risque de contamination bactérienne durant la préparation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

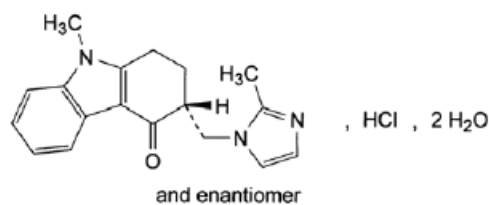
Forme posologique	Solution	
Teneur	4 mg/2 ml (2 mg/ml), 8 mg/4 ml (2 mg/ml)	40 mg/20 ml (2 mg/ml)
Indication sur l'étiquette	Chaque ml contient 2 mg d'ondansétron sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté.	
Description	Solution limpide et incolore en fioles de verre transparent.	
Composition	Ingrédients non médicinaux : Acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), azote et eau pour injection.	Ingrédients non médicinaux : Acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), azote et eau pour injection Agents de conservation : méthylparabène et propylparabène
Conditionnement	L'ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté) injectable à 2 mg / mL pour voie intraveineuse est présenté en ampoules de verre à dose unique de 2 mL et 4 mL sans agent de conservation et en fioles de verre à doses multiples de 20 mL avec agent de conservation.	
	4 mg / 2 ml : fioles de 2 mL en boîtes de 10 fioles chacune 8 mg/4 ml : fioles de 5 mL en boîtes de 5 fioles chacune	40 mg/20 ml : fiole de 20 ml (1 fiole par boîte)

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	chlorhydrate d'ondansétron
Nom chimique :	chlorhydrate de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazol-1-yl) méthyl]-4H-carbazol-4-one dihydraté
Formule moléculaire :	$C_{18}H_{20}ClN_3O, 2H_2O$
Masse moléculaire :	365,9 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description et solubilité : Le chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est une poudre blanche ou presque blanche. Il est modérément soluble dans l'eau et l'éthanol (96 %), soluble dans le méthanol, et légèrement soluble dans le chlorure de méthylène. Le point de fusion du chlorhydrate d'ondansétron dihydraté est d'environ 178,5 °C à 179,5 °C. La constante de dissociation (pKa) est 7,4.

ESSAIS CLINIQUES

Les résultats d'études

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

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

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

Prévention des vomissements postopératoires - Réponse sur une période de 24 heures*						
Dose	Traitement prophylactique par voie orale			Traitement prophylactique par voie iv		
	Chlorhydrate d'ondansétron 16 mg 1 f.p.j.	Placebo	Valeur de p	Chlorhydrate d'ondansétron 4 mg IV	Placebo	Valeur de p
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 le chlorhydrate d'ondansétron étaient des femmes adultes qui ont reçu une anesthésie équilibrée pour une chirurgie gynécologique.

Traitement des vomissements postopératoires - Réponse sur une période de 24 heures *			
Dose	TRAITEMENT PAR VOIE INTRA VEINEUSE		
	Chlorhydrate d'ondansétron 4'on IV	Placebo	Valeur de p
Nombre de patients	104	117	
Réponse au traitement			
0 épisode d'émèse	49 (47ses	19 (16ses	<0,001

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie :

Le furet est un excellent modèle expérimental pour vérifier la propriété antiémétique d'un médicament. Les vomissements peuvent être provoqués par des antinéoplasiques ou une irradiation pancorporelle. Ces traitements s'accompagnent de changements de comportement chez cet animal qui pourraient s'apparenter à ceux d'une personne nauséuse.

La propriété antiémétique de l'ondansétron a été évaluée chez le furet, mâle et femelle, à qui on a administré du cisplatine (9-10 mg/kg), du cyclophosphamide (200 mg/kg) ou qui a subi une irradiation (2 et 8 Gy, 250 kV). Des doses IV d'ondansétron (0,1-1 mg/kg) ont éliminé les vomissements causés par le cisplatine durant une période allant jusqu'à deux heures. Dans le cas des vomissements provoqués par le cyclophosphamide, des doses sous-cutanées d'ondansétron (0,5 mg/kg) les ont éliminés totalement; elles ont de plus diminué de façon significative les haut-le-cœur et ont retardé leur apparition.

Quant aux vomissements causés par l'irradiation, une dose de 0,5 mg/kg d'ondansétron seul a complètement et rapidement éliminé les haut-le-cœur et les vomissements.

Dans le cas des vomissements causés par le cyclophosphamide, l'effet antiémétique de l'ondansétron (0,1 mg/kg) est potentialisé chez le furet par l'addition de dexaméthasone (2-5 mg/kg). L'association ondansétron-dexaméthasone a produit une diminution significative des haut-le-cœur (65 %) et des vomissements (72 %).

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

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

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 IV atteignant 3 mg/kg.

Une étude portant sur les canaux ioniques de cellules cardiaques humaines clonées a montré que l'ondansétron pouvait affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG à des concentrations pertinentes sur le plan clinique. Un allongement de l'intervalle QT proportionnel à la dose a été observé dans le cadre d'une étude approfondie de l'intervalle QT réalisée chez des sujets volontaires humains (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie - Électrocardiographie).

Pharmacocinétique :

Chez la souris, le rat, le lapin ou le chien, après administration par voie orale ou IV 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 IV et de 8 à 15 ng/mL après administration orale. Les concentrations plasmatiques étaient proportionnelles à la dose sur une plage posologique atteignant 30 fois la plus faible dose administrée. Dans des études portant sur des doses multiples, aucune accumulation d'ondansétron n'a été observée.

Chez l'animal, le médicament est presque complètement absorbé et il est rapidement métabolisé par N-déméthylation et hydroxylation de l'anneau indole, suivies d'une glucurono- et d'une sulfoconjugaison. Le métabolisme de premier passage est important après administration orale.

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

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamie :

Des études pharmacodynamiques *in vivo* ont porté sur les effets de l'ondansétron sur la vidange gastrique, le transit du grêle et la motilité œsophagienne.

Les doses d'ondansétron, aussi bien orales (16 mg, 3 f.p.j.) qu'intraveineuses (5-10 mg), n'ont eu aucun effet significatif sur la vidange gastrique chez des volontaires sains de même que chez des patients présentant un retard dans la vidange gastrique. Cependant, dans une étude, des doses IV de 8 mg ont de fait augmenté la vidange gastrique chez plus de la moitié des volontaires.

La perfusion IV de 1 mg ou de 5 mg d'ondansétron a eu tendance à augmenter le temps de transit du grêle, et des doses IV uniques de 10 mg d'ondansétron ont diminué la pression du sphincter inférieur de l'œsophage chez quelques sujets.

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

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

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

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

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

Espèces	Voie	Dose (mg/kg/jour)	Durée de l'étude	Résultats
Rat	Orale	160	7 semaines	Bien toléré
	IV	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 (aux plus fortes doses)
	IV	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 IV ont présenté une irritation des veines, sous forme de constriction et d'épaississement, causant une certaine résistance à l'introduction de l'aiguille. Ces changements ont été observés après 7 jours de traitement, mais ont régressé quand la concentration de la dose a été réduite.

Toxicité chronique

Espèces	Durée	Dose maximale sans effet (mg/kg/jour)	Effets
Rat	18 mois	1	Généralement transitoires et associés aux plus fortes doses.
Chien	12 mois	12	

Études de carcinogénicité

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

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

Études de mutagénicité

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

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

Reproduction et tératologie

L'ondansétron ne s'est pas révélé tératogène chez le rat et le lapin même à des doses maximales n'occasionnant pas de convulsions (rat : 15 mg/kg/jour; lapin : 30 mg/kg/jour; 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 IV (4,0 mg/kg/jour). Les effets comprenaient une perte pondérale chez la mère et une augmentation de la fréquence de la mortalité fœtale précoce. Dans une étude de fertilité chez le rat, il y a eu diminution, liée à la dose, du pourcentage des jeunes rats survivants de la génération F₂, mais la signification de ce phénomène n'est pas claire.

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

d'ondansétron non métabolisé était plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma, prélevés simultanément.

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

RÉFÉRENCES

1. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S21-S24.
2. Bowman A, Allan SG, Warrington PS, Whelan JM, Smyth JM: Clinical trials and pharmacokinetics of ZOFTRAN[®], a new antiemetic effective against platinum-induced vomiting. *Proceedings of the European Conference of Clinical Oncologists* 1987; 1063.
3. Butler A, Hill JM, Ireland SJ, Jordan CC, Tyers MB: Pharmacological properties of ZOFTRAN[®], a novel antagonist of 5-HT₃ receptors. *Br J Pharmacol* 1988; 94:397-412.
4. Costall B, Naylor RJ, Tyers MB: Recent advances in the neuropharmacology of 5-HT₃ agonists and antagonists. *Reviews in Neurosciences* 1988; 2:41-65.
5. Craig JB, Powell BL: Review: The management of nausea and vomiting in clinical oncology. *Am J Med Sci* 1987; 293:34-44.
6. Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet J-C, Ford HT, Challoner T, Coombes RC: Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by ZOFTRAN[®], a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet* 1987; i: 1461-1463.
7. Cunningham D, Turner A, Hawthorn J, Rosin RD. Ondansetron with and without dexamethasone to treat chemotherapy-induced emesis. *Lancet* 1989; i:1323.
8. Green JA, Watkin SW, Hammond P, Griggs J, Challoner T: The efficacy and safety of ZOFTRAN[®] in the prophylaxis of ifosfamide-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24:137-139.
9. Hawthorn J, Cunningham D. Dexamethasone can potentiate the anti-emetic action of a 5HT₃ receptor antagonist on cyclophosphamide induced vomiting in the ferret. *Br J Cancer* 1990; 61(1):56-60.
10. Higgins GA, Kilpatrick GT, Bunce KT, Jones BJ, Tyers MB: 5-HT₃ antagonists injected into the area postrema inhibit cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol* 1989; 97:247- 255.
11. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB: Dose-ranging evaluation of serotonin antagonist GR-507/75 (ZOFTRAN[®]) when used as an anti-emetic in patients receiving anti-cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:659-662.
12. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, Tyson LB. Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(1):42- 46.
13. Marty M, Droz JP, Pouillart P, Paule B, Brion N, Bons J: ZOFTRAN[®], a 5-HT₃ receptor antagonist, in the prophylaxis of acute cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23:389-391.
14. Priestman T, Challoner T, Butcher M, Priestman S: Control of radiation-induced emesis with ZOFTRAN[®]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:1089.

15. Priestman TJ. Clinical studies with ondansetron in the control of radiation-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl):S29-S33.
16. Schmoll HJ. The role of ondansetron in the treatment of emesis induced by non- cisplatin-containing chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S35-S39.
17. Smith DB, Newlands ES, Spruyt OW, Begent RHJ, Rustin GJS, Mellor B, Bagshawe KD. Ondansetron plus dexamethasone: Effective anti-emetic prophylaxis for patients receiving cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 1990; 61(2):323-324.
18. Stables R, Andrews PLR, Bailey HE, Costall B, Gunning SJ, Hawthorn J, Naylor RJ, Tyers MB: Antiemetic properties of the 5HT3 antagonist ZOFTRAN[®]. *Cancer Treatment Rev.* 1987; 14:333-336.
19. Tyers MB, Bunce KT, Humphrey PPA. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(Suppl. 1):S15-S19.
20. Van Liessum P, de Mulder P, Kaasa S, Lane-Allman E, Seynaeve C, Verwij J: ZOFTRAN[®] in the prophylaxis of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Proc European Soc Clin Oncol* 1988; 13:267.
21. Monographie de produit : ^{Pr}Zofran[®] injectable (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) à 2 mg/mL; Numéro de contrôle : 240200. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Date de révision : le 21 octobre 2020.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**Pr Auro-Ondansetron Injection
Ondansétron injectable BP**

**Ondansétron (sous forme de chlorhydrate dihydraté)
Solution stérile pour injection par voie intraveineuse
2mg/mL**

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Votre médicament s'appelle Auro-Ondansetron Injection (chlorhydrate d'ondansétron dihydraté). Votre médicament fait partie des antiémétiques.

Auro-Ondansetron Injection sert à :

- prévenir les nausées (envie de vomir) et les vomissements durant le traitement du cancer (chimiothérapie et radiothérapie).
- prévenir et à traiter les nausées et les vomissements après une intervention chirurgicale.

Les effets de ce médicament :

Les traitements comme l'anesthésie générale, la chimiothérapie anticancéreuse et la radiothérapie libéreraient une substance naturelle (sérotonine), qui peut provoquer des nausées et des vomissements. Auro-Ondansetron Injection aide à empêcher la libération de cette substance, prévenant ainsi les nausées et les vomissements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas Auro-Ondansetron Injection si :

- vous avez des antécédents d'hypersensibilité (une réaction allergique) à l'un ou l'autre des ingrédients d'Auro-Ondansetron Injection (voir Les ingrédients non médicinaux sont :)
- vous prenez de l'apomorphine (pour le traitement de la maladie de Parkinson).

L'ingrédient médicinal est :

Auro-Ondansetron Injection contient de l'ondansétron (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) comme ingrédient médicinal.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Auro-Ondansetron Injection, peut contenir les ingrédients non médicinaux suivants :

Pour 4 mg/2 mL et 8 mg/4 mL : acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), azote et de l'eau pour injection.

Pour 40 mg/20 mL : acide citrique monohydraté, chlorure de sodium, citrate de sodium (dihydraté), méthylparabène (comme agent de conservation), propylparabène (comme agent de conservation), azote et eau pour injection.

La présentation :

Auro-Ondansetron Injection est disponible sous forme d'ondansétron à 2 mg/mL (sous forme de chlorhydrate d'ondansétron dihydraté) pour usage intraveineux : fioles de 4 mg/2 mL et 8 mg/ 4mL pour dose unique et fioles de 40 mg/20 ml pour doses multiples.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Il est déconseillé d'utiliser Auro-Ondansetron Injection pendant la grossesse.

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

Auro-Ondansetron Injection peut être nocif pour le bébé à naître. Si vous êtes une femme apte à procréer, votre médecin ou votre professionnel de la santé vérifiera si vous êtes enceinte et, au besoin, réalisera un test de grossesse avant que vous commenciez votre traitement par Auro-Ondansetron Injection. Vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par Auro-Ondansetron Injection et pendant au moins 2 jours après la fin de celui-ci. Consultez votre médecin pour savoir quelles options s'offrent à vous en matière de contraception.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Auro-Ondansetron Injection si vous :

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

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

Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, Auro-Ondansetron Injection exerce un effet sur l'activité électrique du cœur appelé allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut être mesuré par un changement dans l'électrocardiogramme (ECG). Dans des cas très rares, les médicaments exerçant cet effet sur l'ECG peuvent entraîner des troubles du rythme cardiaque (arythmies/dysrythmies) qui pourraient causer des étourdissements, des palpitations (battements forts et rapides ou battements cardiaques irréguliers), un évanouissement ou la mort. Ces troubles du rythme cardiaque risquent davantage de survenir chez les patients qui présentent des facteurs de risque, comme une maladie du cœur, ou qui prennent certains médicaments qui interagissent avec le médicament administré. En général, les femmes et les personnes de plus de 65 ans courent un plus grand risque. Il est important de suivre les instructions de votre médecin en ce qui concerne la posologie ou tout test spécial. Si vous manifestez des symptômes d'un trouble possible du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations (battements forts et rapides ou battements cardiaques irréguliers) ou des évanouissements, vous devriez consulter immédiatement votre médecin.

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

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Prenez soin également de mentionner à votre médecin ou à

votre pharmacien si vous prenez :

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

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

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Auro-Ondansetron Injection ne peut être administré par le patient. Il doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé.

La solution doit être inspectée avant l'emploi. **NE PAS** utiliser si la solution est trouble ou décolorée, s'il y a présence de particules ou solides, ou en cas de fuite.

Dose habituelle :

Nausées et vomissements causés par la chimiothérapie
Vous recevrez Auro-Ondansetron Injection par perfusion intraveineuse. Le médecin déterminera le schéma posologique qui vous convient selon le risque de nausées et/ou de vomissements associé à votre traitement anticancéreux.

Adultes : La dose unique d'Auro-Ondansetron Injection administrée par voie intraveineuse avant la chimiothérapie varie de 8 à 16 mg.

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

Nausées et vomissements postopératoires

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

postopératoires, la dose est de 4 mg, administrée après l'intervention chirurgicale. Si vous avez des problèmes de foie, la dose pourrait être changée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quand vous prenez Auro-Ondansetron Injection, il est possible que vous éprouviez des maux de tête, une sensation de chaleur, des bouffées de chaleur ou de la constipation. Vous pourriez également avoir une douleur, une rougeur et une sensation de brûlure au point d'injection.

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

Si vos nausées (envie de vomir) ou vos vomissements persistent après avoir pris Auro-Ondansetron Injection, consultez votre médecin.

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effet secondaire/Symptôme	Communiquez immédiatement avec votre médecin
	changements d'humeur, perte de conscience, coma • battements cardiaques rapides, variations de la tension artérielle • tremblements, réflexes, contractions ou raideur musculaires, réflexes exagérés, perte de coordination • nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, transpiration, frissons	
Très rares	Problèmes de la vue, ex., cécité passagère.	X
	Signes de réactions cutanées graves (éruptions cutanées, rougeur de la peau, ampoules sur les lèvres, les yeux ou la bouche, et desquamation).	X

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effet secondaire/Symptôme	Communiquez immédiatement avec votre médecin
Peu fréquents	Problèmes cardiaques tels que : accélération ou ralentissement des battements du cœur, douleur à la poitrine	X
	Convulsions	X
	Roulement des yeux vers le haut, rigidité musculaire anormale/mouvements anormaux/tremblements.	X
Rare	Problèmes de la vue, ex., vision brouillée	X
	Réaction allergique immédiate et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée, de l'urticaire, un pouls rapide.	X
	Troubles du rythme cardiaque (étourdissements, palpitations, évanouissements)	X
	Syndrome sérotoninergique : des symptômes du syndrome sérotoninergique ont été observés lors de la prise concomitante d'ondansétron injectable et d'autres médicaments. Ces symptômes comprennent les suivants : • agitation, confusion, impatience, hallucinations,	X

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Solution stérile pour injection par voie intraveineuse :

Conserver à la température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler et protéger de la lumière.

Solutions diluées :

Jusqu'à 24 heures, à la température ambiante ou jusqu'à 72 heures pour une solution réfrigérée entre 2 ° et 8 °C.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada en :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur Auro-Ondansetron Injection :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements pour le consommateur. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpbdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), sur le site du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

Auro Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8,
Canada.

Date de révision: Le 4 Février 2021.