

MONOGRAPHIE

Pr **KYTRIL**[®]

Comprimés de chlorhydrate de granisétron
1 mg et 2 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate

Solution injectable de chlorhydrate de granisétron
1 mg/mL de granisétron sous forme de chlorhydrate, en fioles de 1 mL et de 4 mL

Antiémétique
(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Hoffmann-La Roche Limitée
2455, boulevard Meadowpine
Mississauga (Ontario)
L5N 6L7
www.rochecanada.com

Date de rédaction :
Le 7 février 2001

Date de révision :
Le 29 octobre 2009

Numéro de contrôle : 129213

® Marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence
© Copyright 2001-2009, Hoffmann-La Roche Limitée
CDS : version 2.0

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 11 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 11 |
| SURDOSAGE..... | 13 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 13 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE | 17 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 17 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 19 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 19 |
| ESSAIS CLINIQUES..... | 19 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 27 |
| TOXICOLOGIE..... | 29 |
| RÉFÉRENCES..... | 33 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 34 |

Pr KYTRIL®

Comprimés de chlorhydrate de granisétron

Solution injectable de chlorhydrate de granisétron

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Présentation / concentration | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--------------------------------------|---|
| voie orale | comprimés / 1 mg et 2 mg | Hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique et Opadry® YS-1-18027-A (hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400 et polysorbate 80). CONTIENT DU LACTOSE |
| perfusion i. v. | fliales de 1 mL et 4 mL / 1 mg/mL | Chlorure de sodium, alcool benzylique, acide citrique monohydraté, eau pour injection et acide hydrochlorique et/ou hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH. CONTIENT DE L'ALCOOL BENZYLIQUE |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

KYTRIL (chlorhydrate de granisétron) est indiqué dans :

Adultes

- la prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse émétisante, y compris le traitement par le cisplatine à haute dose;
- la prévention des nausées et des vomissements associés à la radiation, y compris l'irradiation corporelle totale et la radiation abdominale fractionnée;
- la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires. Comme c'est le cas avec d'autres antiémétiques, la prévention systématique n'est pas recommandée chez les patients qui risquent peu d'avoir des nausées ou des

vomissements postopératoires. Dans les cas où il faut éviter la survenue de nausées ou de vomissements après une opération, KYTRIL injectable est recommandé même si l'incidence de nausées ou de vomissements postopératoires est faible.

Personnes âgées (> 65 ans)

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie ou la radiation

L'innocuité et l'efficacité de KYTRIL semblent similaires chez les personnes âgées et les adultes plus jeunes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Nausées et vomissements postopératoires

L'expérience clinique sur l'emploi de KYTRIL dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires chez les personnes âgées étant limitée, KYTRIL n'est pas indiqué à cette fin dans cette population (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de KYTRIL n'ayant pas fait l'objet d'études suffisantes chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans, KYTRIL n'est pas indiqué dans cette population (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

- KYTRIL (chlorhydrate de granisétron) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses composants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

KYTRIL (chlorhydrate de granisétron) a été associé à une fréquence accrue de tumeurs hépatocellulaires dans des études de carcinogénèse chez des rongeurs recevant des doses supérieures à celles recommandées en médecine humaine. Bien que la signification clinique de cette observation ne soit pas déterminée, l'emploi de KYTRIL doit se limiter au traitement des nausées et des vomissements chez les patients qui doivent recevoir une chimiothérapie anticancéreuse émétisante. Il ne faut pas en dépasser la dose recommandée.

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, on a incorporé du granisétron à la nourriture de rats. L'incidence de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires a nettement augmenté chez les rats mâles recevant 5 mg/kg par jour ainsi que chez les rats des deux sexes recevant 25 mg/kg par jour. Il n'y a eu aucune augmentation de la fréquence des tumeurs hépatiques dans le groupe recevant 1 mg/kg par jour (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Dans une autre étude de carcinogénèse de 24 mois, on a incorporé du granisétron à la nourriture de souris, à des doses de 1, 5 et 50 mg/kg par jour. À la dose de 50 mg/kg par jour, il y a eu une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles. Il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative des tumeurs hépatiques chez les souris recevant 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Appareil cardiovasculaire

À l'instar des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des cas de modifications de l'ECG, y compris de prolongation de l'intervalle QT, ont été signalés avec KYTRIL. Ces modifications de l'ECG associées à KYTRIL étaient mineures et généralement sans importance sur le plan clinique, et aucun signe de pro-arythmie n'a été observé. Toutefois, chez les patients atteints d'arythmies ou de troubles de la conduction cardiaque préexistants, cela pourrait entraîner des conséquences cliniques. Il faut donc faire preuve de prudence chez les patients qui présentent des troubles cardiaques comorbides, qui reçoivent une chimiothérapie cardiotoxique ou en présence d'anomalies électrolytiques concomitantes. Voir aussi INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées après la commercialisation.

Appareil digestif

KYTRIL ne stimule pas le péristaltisme gastrique ou intestinal. Il ne doit pas servir à remplacer l'aspiration gastrique par voie nasale. Il est possible que l'administration de KYTRIL à des patients ayant subi une opération abdominale ou atteints de nausées et de vomissements provoqués par la chimiothérapie masque une distension gastrique et/ou un iléus en évolution. Les patients qui manifestent des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet de surveillance après l'administration de ce médicament.

Sensibilité / résistance

Des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire chez les patients qui ont déjà présenté de l'hypersensibilité à d'autres antagonistes sélectifs des récepteurs 5-HT₃.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi de KYTRIL n'a pas fait l'objet d'étude et n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Les études de reproduction, chez des rates gestantes recevant jusqu'à 9 mg/kg par jour par voie intraveineuse et chez des lapines gestantes recevant jusqu'à 3 mg/kg par jour par voie intraveineuse, n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou de nocivité foetale imputable au granisétron (voir TOXICOLOGIE, Reproduction).

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le granisétron passe dans le lait maternel de la femme. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par KYTRIL.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de KYTRIL n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 65 ans)

Dans les essais cliniques, on a traité par KYTRIL injectable 713 patients âgés d'au moins 65 ans et, sur les 325 patients de 65 ans et plus ayant reçu KYTRIL oral, 298 étaient âgés de 65 à 74 ans et 27 étaient âgés d'au moins 75 ans. L'efficacité et l'innocuité de ce médicament n'ont pas paru dépendre de l'âge (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans le cadre des essais cliniques sur les nausées et les vomissements postopératoires, 168 patients âgés d'au moins 65 ans, y compris 47 patients de 75 ans ou plus, ont reçu KYTRIL injectable. Les études cliniques sur KYTRIL injectable n'ont pas réuni suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres rapports d'expérience clinique n'ont pas fait état de différences de réponse entre les patients âgés et les plus jeunes (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Renseignements pour les patients

Effet sur la capacité de faire fonctionner une machine ou de conduire

Chez des sujets sains, on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent sur l'EEG au repos ni sur les résultats de tests psychométriques effectués après l'administration intraveineuse de KYTRIL à toute dose étudiée (jusqu'à 200 mcg/kg). Il n'existe pas de données se rapportant à l'effet de KYTRIL sur les facultés de conduite. Quelques cas de somnolence ayant été signalés dans les essais cliniques, on doit aviser les patients d'éviter de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement médicamenteux n'a pas d'effet défavorable sur leurs facultés.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux 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 réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les manifestations indésirables qui ont été signalées le plus souvent par les sujets recevant KYTRIL oral ou injectable dans les essais de chimiothérapie d'une journée sont : céphalées, asthénie, somnolence, diarrhée, constipation et douleurs abdominales (voir le tableau 1 pour la fréquence de ces manifestations). La relation causale avec KYTRIL n'a été reconnue que pour deux de ces manifestations indésirables fréquentes, à savoir la constipation et les céphalées.

À l'instar des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des cas de modifications de l'ECG, y

compris de prolongation de l'intervalle QT, ont été signalés avec KYTRIL. Ces modifications de l'ECG associées à KYTRIL étaient mineures et généralement sans importance sur le plan clinique, et aucun signe de pro-arythmie n'a été observé (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées après la commercialisation).

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

La solution injectable de KYTRIL a été administrée en une seule dose. La forme orale a été administrée soit en une seule dose, soit en doses fractionnées, pendant 1, 7 ou 14 jours. Les principaux agents chimiothérapeutiques administrés ont été le cisplatine et le cyclophosphamide. Des solutions intraveineuses ont aussi été administrées durant la période de 24 heures suivant l'administration intraveineuse de KYTRIL. Les manifestations indésirables ont été notées pendant sept jours quand KYTRIL était administré lors d'un seul jour et pendant au plus 28 jours quand il était administré pendant 7 ou 14 jours. En l'absence de groupe placebo, il est difficile de juger de l'imputabilité des manifestations indésirables observées au traitement par KYTRIL.

Le tableau 1 indique la fréquence des six manifestations indésirables le plus souvent signalées par les sujets traités par KYTRIL oral ou injectable dans les essais de chimiothérapie d'une journée. Ce tableau ne comprend pas les manifestations couramment associées aux agents chimiothérapeutiques ou aux cancers sous-jacents.

Tableau 1. Principales manifestations indésirables dans les essais cliniques de chimiothérapie d'une journée

| | <u>Pourcentage de cas avec manifestation indésirable</u> KYTRIL injectable (10-40 mcg/kg) (n = 1 519) | <u>Pourcentage de cas avec manifestation indésirable</u> KYTRIL oral (1,0 mg <i>b.i.d.</i> ou 2,0 mg <i>u.i.d.</i>) (n = 1 322) |
|----------------------|--|---|
| Céphalées | 14 % | 22 % |
| Asthénie | 5 % | 15 % |
| Somnolence | 4 % | 2 % |
| Diarrhée | 5 % | 8 % |
| Constipation | 4 % | 17 % |
| Douleurs abdominales | 3 % | 6 % |

La relation causale avec KYTRIL n'a été reconnue que pour deux des manifestations indésirables fréquentes, à savoir la constipation et les céphalées. Comme les autres médicaments de sa classe, KYTRIL a été associé à de rares réactions d'hypersensibilité, parfois sévères (p. ex. anaphylaxie, essoufflement, hypotension, urticaire).

Nausées et vomissements provoqués par la radiation

Dans des essais cliniques contrôlés, les manifestations indésirables signalées par les sujets recevant KYTRIL en comprimés et une radiation concomitante étaient similaires à celles signalées par les sujets recevant KYTRIL en comprimés avant la chimiothérapie. Les

manifestations indésirables le plus souvent signalées ont été diarrhée (25,6 %), asthénie (22,0 %) et constipation (15,5 %). Les céphalées (7,7 %) ont été moins fréquentes dans cette population de patients. Le tableau 2 dresse la liste des manifestations indésirables (> 5 %) chez les sujets qui ont reçu KYTRIL en comprimés ou un placebo.

Tableau 2. Principales manifestations indésirables signalées au cours des essais cliniques sur la prévention des nausées et des vomissements provoqués par la radiation

| | <u>Pourcentage de cas avec manifestation indésirable</u> KYTRIL oral (1,0 mg <i>b.i.d.</i>) (n = 134) | <u>Pourcentage de cas avec manifestation indésirable</u> Placebo (n = 128) |
|--|--|--|
| Diarrhée | 28 % | 34 % |
| Asthénie | 25 % | 20 % |
| Constipation | 19 % | 5 % |
| Douleurs abdominales | 11 % | 9 % |
| Nausées (après 20 fractions de radiation) | 11 % | 9 % |
| Baisse de l'appétit | 10 % | 7 % |
| Douleur | 8 % | 4 % |
| Céphalées | 5 % | 11 % |

Nausées et vomissements postopératoires

Les manifestations indésirables énumérées dans le tableau 3 sont survenues chez ≥ 2 % des adultes recevant une perfusion de 1 mg de KYTRIL pendant des essais cliniques contrôlés.

Tableau 3. Manifestations indésirables dont l'incidence ≥ 2 %

| | Pourcentage de patients | |
|--------------------------------|--|----------------------|
| | KYTRIL injectable 1 mg (n = 267) | Placebo (n = 266) |
| Douleur | 10,1 | 8,3 |
| Constipation | 9,4 | 12,0 |
| Anémie | 9,4 | 10,2 |
| Céphalées | 8,6 | 7,1 |
| Fièvre | 7,9 | 4,5 |
| Douleurs abdominales | 6 | 6,0 |
| Élévation d'enzymes hépatiques | 5,6 | 4,1 |
| Insomnie | 4,9 | 6,0 |
| Bradycardie | 4,5 | 5,3 |
| Étourdissements | 4,1 | 3,4 |
| Leucocytose | 3,7 | 4,1 |
| Anxiété | 3,4 | 3,8 |
| Hypotension | 3,4 | 3,8 |
| Diarrhée | 3,4 | 1,1 |
| Flatulence | 3 | 3 |
| Infection | 3 | 2,3 |
| Dyspepsie | 3 | 1,9 |
| Hypertension | 2,6 | 4,1 |
| Infection des voies urinaires | 2,6 | 3,4 |
| Oligurie | 2,2 | 1,5 |
| Toux | 2,2 | 1,1 |

Les manifestations indésirables constatées pendant une étude clinique réalisée au Japon différaient nettement de celles énumérées dans le tableau 3. Les manifestations indésirables qui sont survenues chez ≥ 2 % des sujets de l'étude japonaise et qui étaient plus fréquentes avec KYTRIL à 1 mg qu'avec le placebo sont : fièvre (56 % à 50 %), accroissement des crachats (2,7 % à 1,7 %) et dermatite (2,7 % à 0 %).

Réactions indésirables peu courantes (≤ 1 %) observées au cours des essais cliniques

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

On a évalué l'innocuité de KYTRIL chez 3 269 sujets traités par la forme injectable (2 à 160 mcg/kg) et chez 2 600 sujets ayant reçu la forme orale (0,25 à 20 mg) dans des essais cliniques avec des chimiothérapies anticancéreuses émétisantes d'une journée et de plusieurs jours. La terminologie employée dans l'énumération des manifestations indésirables ci-dessous est fondée sur le dictionnaire COSTART. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des sujets ayant éprouvé un effet indésirable du type mentionné, au moins une fois pendant leur traitement par KYTRIL.

Les manifestations indésirables sont d'abord divisées selon l'appareil ou le système, puis énumérées par ordre décroissant de fréquence, en respectant les définitions suivantes :
 les manifestations **fréquentes** sont celles survenues une ou plusieurs fois dans au moins 1 cas sur 100;
 les manifestations **peu fréquentes** sont celles survenues dans moins de 1 cas sur 100 mais au moins 1 cas sur 1 000;
 les manifestations **rare**s sont survenues dans moins de 1 cas sur 1 000.

De nombreuses manifestations indésirables surviennent chez les sujets traités par chimiothérapie anticancéreuse. Sont incluses ci-dessous toutes les manifestations indésirables sauf celles pour lesquelles le médicament est peu probablement en cause, celles signalées en termes trop imprécis pour être informatifs et celles qui figurent déjà au tableau 1.

| | |
|------------------------------------|--|
| Organisme entier | Manifestation fréquente : Douleur abdominale Manifestations peu fréquentes : gonflement de l'abdomen, frissons, fièvre, malaises Manifestations rares : réaction allergique, douleur thoracique |
| Appareil cardiovasculaire | Manifestations peu fréquentes : hypertension artérielle, hypotension artérielle, migraine, syncope, vasodilatation Manifestations rares : arythmie, bradycardie, palpitation, hypotension orthostatique, tachycardie, arythmie ventriculaire, angine de poitrine, fibrillation auriculaire |
| Appareil digestif | Manifestation fréquente : baisse de l'appétit Manifestations peu fréquentes : sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, ictère, anomalies fonctionnelles hépatiques (élévation de l'AST et de l'ALT > 2 fois la limite supérieure de la normale), nausées Manifestations rares : hémorragie gastro-intestinale, coma hépatique, iléus, atteinte hépatique, méléna, vomissements |
| Sang et système lymphatique | Manifestations rares : allongement du temps de coagulation, éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombopénie |
| Métabolisme et nutrition | Manifestation peu fréquente : hypokaliémie Manifestations rares : bilirubinémie, œdème, hyperphosphatémie, hyponatrémie |
| Système nerveux | Manifestations peu fréquentes : agitation, anxiété, étourdissements, sensations d'être drogué, insomnie, nervosité, paresthésie, tremblements Manifestations rares : coma, dépersonnalisation, crise de grand mal, vertiges |
| Appareil respiratoire | Manifestations peu fréquentes : dyspnée, hoquet Manifestations rares : épistaxis, rhinite, sinusite |
| Peau et annexes cutanées | Manifestations peu fréquentes : prurit, éruption, transpiration Manifestation rare : photosensibilité |
| Recherches spéciales | Manifestation rare : douleur au point d'injection |
| Sens | Manifestation peu fréquente : altération du goût Manifestation rare : vision anormale |
| Appareil génito-urinaire | Manifestation peu fréquente : dysurie Manifestation rare : incontinence urinaire |

Réactions indésirables observées après la commercialisation

Les données de l'innocuité post-commercialisation portent sur plus de 4 millions de patients et sont conformes aux données de l'innocuité tirées des essais cliniques.

De rares cas d'arrêt cardiaque, de fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire, de prolongation de l'intervalle QT à l'ECG, de mort soudaine et de syncope ont été signalés après la commercialisation. Certains rapports montraient un lien temporel avec le granisétron et la plupart des cas était associés à des facteurs confusionnels tels que des médicaments concomitants, des antécédents médicaux et/ou des facteurs de risque connus. Le lien entre le granisétron ne peut être ni établi ni exclu, qu'il s'agisse d'un effet du médicament seulement ou d'une association à d'autres facteurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction pharmacodynamique n'est apparue entre des doses i.v. uniques de 160 mcg/kg de granisétron et des doses orales uniques de 2,5 mg de lorazépam ou de 3 mg d'halopéridol. Les interactions pharmacocinétiques avec ces médicaments n'ont pas été étudiées.

Il n'y a pas eu de différence significative dans les caractéristiques pharmacocinétiques d'une dose i.v. unique de 40 mcg/kg de granisétron, qu'elle soit administrée seule ou après 8 jours de traitement par la cimétidine (200 mg *q.i.d.*), inhibiteur d'enzymes hépatiques.

Le granisétron n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀, système enzymatique qui intervient dans le métabolisme des médicaments.

À l'instar des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des cas de modifications de l'ECG, y compris de prolongation de l'intervalle QT, ont été signalés avec KYTRIL. Ces modifications de l'ECG associées à KYTRIL étaient mineures et généralement sans importance sur le plan clinique, et aucun signe de pro-arythmie n'a été observé. Toutefois, cela pourrait avoir des conséquences cliniques chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et/ou qui sont arythmogènes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, ajustement posologique et administration

Chimiothérapie émétisante

Adultes

Forme injectable

La posologie recommandée pour KYTRIL injectable est de 10 mcg/kg en perfusion de 5 minutes commençant moins de 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, seulement le jour ou les jours où cette dernière est administrée (voir les directives de dilution sous Reconstitution).

Forme orale

La posologie recommandée de KYTRIL oral est de 2 mg le jour de la chimiothérapie. Elle peut être administrée en une seule dose (2 x 1 mg ou 1 x 2 mg) une heure avant la chimiothérapie ou en une dose fractionnée de 1 mg une heure avant la chimiothérapie, suivie d'une seconde dose de 1 mg 12 heures après la chimiothérapie. L'administration d'autres doses 24 heures ou plus après la chimiothérapie n'a pas été étudiée.

Personnes âgées : Selon les données cliniques dont on dispose, il ne semble pas nécessaire de diminuer la posologie dans cette population (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants : Voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Insuffisants rénaux : Selon les données cliniques dont on dispose, il ne semble pas nécessaire de diminuer la posologie dans cette population.

Insuffisants hépatiques : La clairance de KYTRIL diminue de moitié en présence d'insuffisance hépatique. On ne connaît pas la relation dose-effet de ce médicament chez les insuffisants hépatiques.

Radiation (irradiation corporelle totale ou radiation abdominale fractionnée)

Adultes

Forme orale

La posologie recommandée de KYTRIL oral pour adultes est de 2 mg une fois par jour, soit 2 x 1 mg ou 1 x 2 mg à prendre une heure avant la radiation.

Personnes âgées : Selon les données cliniques dont on dispose, il ne semble pas nécessaire de diminuer la posologie dans population (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants : Voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Prévention et traitement des nausées et des vomissements postopératoires

Adultes

Forme injectable

La posologie recommandée pour la prévention des nausées et des vomissements postopératoires est de 1 mg de KYTRIL, non dilué, administré par voie intraveineuse en 30 secondes, avant l'induction de l'anesthésie ou immédiatement avant l'antagonisation de l'anesthésique.

La posologie recommandée pour le traitement des nausées ou des vomissements postopératoires est de 1 mg de KYTRIL, non dilué, administré par voie intraveineuse en 30 secondes.

Personnes âgées : L'expérience clinique sur l'emploi de KYTRIL dans la prévention et le traitement des nausées et des vomissements postopératoires chez les personnes âgées étant limitée, KYTRIL n'est pas indiqué à cette fin dans cette population (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants : Voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Reconstitution

Solutions diluées

Préparation de la solution à perfuser

Pour préparer la solution de chlorhydrate de granisétron pour perfusion i.v., transférer de manière aseptique la quantité appropriée de solution injectable de chlorhydrate de granisétron dans le volume désiré de l'une des solutions suivantes : solutions de chlorure de sodium à 0,9 %, de chlorure de sodium à 0,18 % et de glucose à 4 %, de glucose à 5 %, solution de Hartmann, lactate sodique, mannitol (voir STABILITÉ ET ENTREPOSAGE).

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique à KYTRIL (chlorhydrate de granisétron). En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique. Des surdoses ont été rapportées avec les formes intraveineuse et orale. On a signalé des cas de surdosage atteignant 38,5 mg de chlorhydrate de granisétron injectable, sans symptôme ou avec seulement l'apparition d'une légère céphalée.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

KYTRIL (chlorhydrate de granisétron) est un antagoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). Après exposition à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante, les cellules entérochromaffines de muqueuse libèrent de la sérotonine, qui stimule les récepteurs 5-HT₃ périphériques, situés sur les terminaisons du nerf vague, et centraux, dans le noyau du faisceau solitaire. Le granisétron semble exercer son effet antiémétique par antagonisme de la stimulation des afférences vagales induite par la sérotonine.

Des études de liaison à l'aide de radioligands ont montré que KYTRIL possédait une affinité négligeable pour les autres types de récepteurs sérotoninergiques ou pour les récepteurs dopaminergiques D₂.

Pharmacodynamie

Chez les sujets sains, KYTRIL n'a pas provoqué de modifications du pouls, de la pression artérielle ou de l'ECG qui soient constantes ou significatives sur le plan clinique. Il n'y a eu aucun signe d'altération de la performance psychomotrice à des doses intraveineuses allant

jusqu'à 200 mcg/kg. KYTRIL n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de prolactine ou d'aldostérone à des doses intraveineuses uniques atteignant 300 mcg/kg ou après des doses intraveineuses multiples de 40 mcg/kg pendant 5,5 jours.

Après l'administration orale de doses uniques ou multiples, KYTRIL a ralenti le transit colique chez des volontaires en bonne santé.

Pharmacocinétique

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Forme injectable

Voici les données pharmacocinétiques moyennes, obtenues après la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 40 mcg/kg de KYTRIL chez des adultes cancéreux recevant une chimiothérapie ainsi que chez des volontaires en bonne santé.

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques après la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 40 mcg/kg de KYTRIL (chlorhydrate de granisétron) chez des adultes cancéreux recevant une chimiothérapie et chez des volontaires

| | Pic plasmatique (ng/mL) | Demi-vie plasmatique terminale (h) | SSC (ng•h/mL) | Clairance totale (L/h) |
|--|------------------------------------|---|--------------------------|-----------------------------------|
| Sujets cancéreux (N = 14) | | | | |
| Moyenne | 63,8* | 8,95* | 167* | 25,8* |
| Étendue | 18,0 à 176 | 0,90 à 31,1 | 26,0 à 294 | 8,92 à 95,2 |
| Jeunes adultes volontaires de 21 à 42 ans (N = 20) | | | | |
| Moyenne | 64,3 ⁺ | 4,91 ⁺ | 89,7 ⁺ | 51,8 ⁺ |
| Étendue | 11,2 à 182 | 0,88 à 15,2 | 15,6 à 201 | 11,3 à 176 |
| Volontaires âgés de 65 à 81 ans (N = 20) | | | | |
| Moyenne | 57,0 ⁺ | 7,69 ⁺ | 115 ⁺ | 27,1 ⁺ |
| Étendue | 14,6 à 153 | 2,65 à 17,7 | 37,7 à 240 | 10,9 à 58,4 |

* perfusion de 5 minutes + perfusion de 3 minutes

Forme orale

Chez des volontaires en bonne santé et des adultes cancéreux recevant une chimiothérapie, l'administration orale de KYTRIL a produit les données pharmacocinétiques moyennes suivantes :

Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques (moyenne [étendue]) après l'administration orale de KYTRIL (chlorhydrate de granisétron) à des adultes cancéreux recevant une chimiothérapie et à des volontaires

| | Pic plasmatique (ng/mL) | Demi-vie plasmatique terminale (h) | Surface sous la courbe (ng•h/mL) | Clairance totale (L/h) |
|--|--------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Sujets cancéreux 1,0 mg <i>b.i.d.</i> 7 jours (n = 24) | 8,19 [1,97 à 18,4] | N.D.* | 54,2 [10,2 à 126] | 34,1 [7,94 à 98,0] |
| Volontaires dose unique (n = 25) | | | | |
| 1,0 mg | 4,10 [0,58 à 7,37] | 8,74 [2,40 à 19,9] | 43,7 [2,85 à 142] | 53,3 [7,04 à 351] |
| 2,5 mg | 9,44 [1,68 à 19,5] | 7,24 [2,54 à 17,0] | 105 [7,75 à 319] | 67,2 [7,84 à 323] |

* Non déterminée après l'administration orale.

Distribution : Dans l'organisme, KYTRIL se répartit principalement entre le plasma et les globules rouges, avec un volume moyen de distribution d'environ 3 L/kg. Approximativement 65 % du médicament se fixe aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : La clairance du granisétron s'effectue principalement par métabolisme hépatique. La biotransformation comporte une N-déméthylation et une oxydation du cycle aromatique, suivies de conjugaison.

Élimination : Chez des volontaires sains, l'excrétion urinaire de KYTRIL sous forme inchangée est en moyenne de 12 % de la dose administrée en l'espace de 48 heures, le reste de la dose étant excrété sous forme de métabolites, 47 % dans l'urine et 34 % dans les selles. Le métabolisme du granisétron comporte une N-déméthylation et une oxydation du cycle aromatique, suivies de conjugaison.

Nausées et vomissements postopératoires

Forme injectable

Le tableau 6 présente les données pharmacocinétiques moyennes obtenues après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 1 mg de KYTRIL en 30 secondes, à des patients adultes (âgés de 18 à 64 ans) récupérant d'une opération non urgente et recevant une anesthésie générale.

Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques obtenus chez 16 patients adultes opérés, après la perfusion intraveineuse d'une seule dose de 1 mg de KYTRIL (chlorhydrate de granisétron)

| | Pic plasmatique (ng/mL) | Demi-vie plasmatique terminale (h) | Surface sous la courbe (ng•h/mL) | Clairance totale (L/h) |
|---------|-------------------------|------------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| Moyenne | 75,5 | 8,63 | 72,2 | 19,1 |
| Étendue | 16,8-187 | 1,77-17,73 | 21,0-137 | 7,30-47,6 |

La pharmacocinétique du granisétron était similaire chez les patients subissant une opération et chez les patients cancéreux sous chimiothérapie.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de KYTRIL n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Chez des sujets âgés (moyenne d'âge, 71 ans) ayant reçu une dose intraveineuse unique de 40 mcg/kg, les paramètres pharmacocinétiques se trouvaient dans les limites de ceux des sujets d'un plus jeune âge (moyenne d'âge, 29 ans). Même si la demi-vie d'élimination était prolongée et la clairance plasmatique totale réduite chez les sujets âgés par rapport à celles des sujets d'un plus jeune âge, on n'a pas établi de différence significative entre les deux groupes pour le pic plasmatique ou la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (voir le tableau 4).

Sexe et race : Les patients de sexe masculin et ceux de race noire étaient trop peu nombreux pour qu'on puisse évaluer correctement les différences entre les sexes ou les races (voir ESSAIS CLINIQUES).

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique due à une affection néoplasique du foie a révélé que la clairance totale était diminuée d'environ la moitié et que la surface moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (SSC) était approximativement doublée par rapport à celles des sujets sans insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Bien que la clairance rénale des sujets souffrant d'insuffisance rénale grave (N = 11) ait été inférieure à celle des volontaires sains (N = 12), la clairance plasmatique totale des insuffisants rénaux était numériquement supérieure (43 L/h) à celle des volontaires sains (32 L/h). La surface moyenne sous la courbe était semblable dans les deux groupes de sujets.

Sujets cancéreux : À la suite de l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination terminale moyenne est environ deux fois plus longue chez les sujets cancéreux que chez les volontaires adultes sains, et les valeurs de la clairance sont réduites d'environ 50 % (voir le

tableau 4). Les données disponibles ne permettent pas de comparer correctement les valeurs de la demi-vie d'élimination et de la clairance entre les volontaires sains et les sujets cancéreux qui ont reçu KYTRIL par voie orale.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les fioles entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière. Une fois la fiole entamée, son contenu doit être utilisé dans les 30 jours. Jeter toute portion inutilisée.

Garder les comprimés à une température ambiante contrôlée (15 à 30 °C).

KYTRIL reste stable pendant au moins 24 heures dans les solutions suivantes quand elles sont gardées à la température ambiante et sous éclairage intérieur normal (éclairage fluorescent ajouté à lumière naturelle du jour) : solutions de chlorure de sodium à 0,9 %, de chlorure de sodium à 0,18 % et de glucose à 4 %, de glucose à 5 %, solution de Hartmann, lactate sodique, mannitol. Comme c'est le cas pour tous les médicaments à usage parentéral, les solutions pour administration intraveineuse doivent faire l'objet d'un examen visuel avant leur administration pour en vérifier la limpidité, l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite, lorsque la solution et son contenant le permettent. Prendre toutes les précautions nécessaires pour maintenir la stérilité de la solution de perfusion après sa préparation.

Précautions pharmaceutiques

À titre de précaution générale, ne jamais mélanger KYTRIL avec d'autres médicaments dans la même solution.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Forme injectable

Chaque mL contient 1 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate, 0,9 % de chlorure de sodium, 1,0 % d'alcool benzylique, 0,2 % d'acide citrique monohydraté, de l'eau pour solution injectable, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Comprimés pour administration orale

Comprimé à 1 mg : chaque comprimé KYTRIL blanc, triangulaire, biconvexe et pelliculé, portant la marque « K1 » sur une face, contient 1 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate.

Comprimé à 2 mg : chaque comprimé KYTRIL blanc, triangulaire, biconvexe et pelliculé, portant la marque « K2 » sur une face, contient 2 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate.

Les ingrédients inactifs sont les suivants : cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium et Opadry® YS-1-18027-A (hypromellose, oxyde de titane, macrogol 400 et polysorbate 80).

Conditionnement

Forme injectable

KYTRIL (chlorhydrate de granisétron) est offert en fioles multidoses de 1 mL et de 4 mL, en verre transparent, dans des boîtes de 1 fiole. Chaque fiole contient 1 mg/mL de granisétron sous forme de chlorhydrate.

Comprimés pour administration orale

Les comprimés à 1 mg KYTRIL sont offerts en plaquettes alvéolées de 2 ou 10 comprimés.

Les comprimés à 2 mg KYTRIL sont offerts en plaquettes alvéolées de 1 ou 5 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

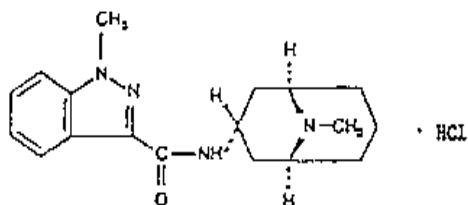
Dénomination commune : Chlorhydrate de granisétron

Nom chimique : monochlorhydrate de 1-méthyl-N-(9-méthyl-endo-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1H-indazole-3-carboxamide

Formule et masse moléculaires : Chlorhydrate : $C_{18}H_{24}N_4O.HCl$; 348,9

Base libre : $C_{18}H_{24}N_4O$; 312,4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de granisétron est un solide cohésif, de couleur blanc cassé, au goût amer. À 20 °C, le chlorhydrate de granisétron est facilement soluble dans l'eau et dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Toutes les méthodes analytiques utilisées pour tester le chlorhydrate de granisétron ont indiqué que les lots étaient tous composés de la même forme cristalline sans autres corps polymorphes. Le pH d'une solution aqueuse titrée à 1 % se situe entre 4,0 et 6,5. Le point de fusion, avec décomposition, du chlorhydrate de granisétron est entre 295 et 300 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Forme injectable

Il a été démontré que KYTRIL prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse d'une journée ou à cycles réitérés.

Chimiothérapie d'une journée

Dans un essai à double insu contre placebo chez 28 sujets cancéreux, KYTRIL, administré par perfusion à une dose unique de 40 mcg/kg, s'est révélé significativement plus efficace que le placebo pour prévenir les nausées et les vomissements provoqués par une chimiothérapie au cisplatine (voir le tableau 7).

Tableau 7. Prévention des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie - Traitement d'une journée par le cisplatine¹

| | KYTRIL | Placebo | Valeur- <i>p</i> |
|---------------------------------|--------|---------|------------------|
| Nombre de sujets | 14 | 14 | |
| Réponse en 24 h | | | |
| Réponse complète ² | 93 % | 7 % | < 0,001 |
| Pas de vomissements | 93 % | 14 % | < 0,001 |
| Pas plus que de légères nausées | 93 % | 7 % | < 0,001 |

1 L'administration de cisplatine a commencé dans les 10 minutes suivant la perfusion de KYTRIL et a continué pendant 1,5 à 3 heures. Les doses moyennes de cisplatine étaient de 86 mg/m² dans le groupe KYTRIL et de 80 mg/m² dans le groupe témoin.

2 Pas de vomissements et pas de nausées d'intensité modérée ou grave.

On a évalué KYTRIL dans un essai à double insu portant sur la relation dose-effet, chez 353 sujets randomisés et stratifiés pour recevoir du cisplatine à haute dose (> 80 à 120 mg/m²) ou à faible dose (50 à 79 mg/m²). Le tableau 8 présente les taux de réponse des sujets pour les deux strates de cisplatine.

Tableau 8. Prévention des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie - Traitement d'une journée par le cisplatine à haute dose et à faible dose¹

| Dose de KYTRIL (mcg/kg) | 5 | 10 | 20 | 40 |
|-----------------------------------|----|-----|-----|-----|
| Nombre de sujets | 82 | 90 | 88 | 93 |
| Réponse complète ² (%) | 23 | 48* | 48* | 44* |
| Pas de vomissements (%) | 32 | 54* | 53* | 48* |
| Pas de nausées (%) | 22 | 46* | 38* | 38* |

1 L'administration de cisplatine a commencé dans les 10 minutes suivant la perfusion de KYTRIL et a continué pendant 2 heures (en moyenne). La dose moyenne de cisplatine était de 82 mg/m².

2 Pas de vomissements et pas de thérapie de secours.

* *p* < 0,05 par rapport à la dose de 5 mcg/kg.

Les doses de 10, 20 et 40 mcg/kg ont été plus efficaces que celle de 5 mcg/kg pour prévenir les nausées et les vomissements pendant les 24 heures suivant l'administration de la chimiothérapie. La dose de 10 mcg/kg a été au moins aussi efficace que les doses plus élevées.

Chimiothérapie à cycles réitérés

Deux essais à simple insu de KYTRIL contre un médicament de référence ont porté au total sur 246 patients souffrant d'une maladie maligne, traités pour la première fois par chimiothérapie et recevant un traitement cytostatique (≥ 15 mg/m² de cisplatine par jour, $\geq 1,2$ g/m² d'ifosfamide par jour et ≥ 120 mg/m² d'étoposide par jour) pendant 5 jours. On leur a administré KYTRIL par voie intraveineuse, à raison de 40 mcg/kg, 5 minutes avant la perfusion du cytostatique, avec permission d'ajouter jusqu'à deux doses de 40 mcg/kg par période de 24 heures. Dans les deux essais, les taux de réponse (pourcentage de sujets n'ayant pas eu de vomissements et rien de plus que de légères nausées pendant les 24 heures suivant l'administration de KYTRIL) ont diminué avec la répétition du traitement, passant de 87-90 % le premier jour à 70-71 % le troisième jour et à 67-73 % le cinquième jour.

Administration concomitante de dexaméthasone

Un essai randomisé à double insu contre placebo a permis de comparer l'innocuité et l'efficacité de KYTRIL administré par voie intraveineuse (3 mg) avec 8 mg de phosphate de dexaméthasone, par rapport à celles de KYTRIL administré seul (3 mg), pour prévenir les vomissements provoqués par la chimiothérapie cytotoxique.

Au total, 278 sujets ont reçu l'un des agents suivants comme principal traitement cytotoxique, soit en monothérapie, soit en association avec d'autres médicaments cytotoxiques : > 300 mg/m² de carboplatine, > 20 à < 50 mg/m² de cisplatine, > 350 à < 500 mg/m² de dacarbazine, > 500 mg/m² de cyclophosphamide en association, > 40 mg/m² de doxorubicine en monothérapie, > 25 mg/m² de doxorubicine en association, > 75 mg/m² d'épirubicine en monothérapie, > 50 mg/m² d'épirubicine en association.

Les sujets ont reçu la chimiothérapie le jour 0 et ont été suivis pendant les six jours suivants.

En ce qui concerne le paramètre de réponse complète, les résultats font ressortir, pour le jour 0, une réponse significativement supérieure dans le groupe KYTRIL-dexaméthasone par rapport au groupe KYTRIL-placebo ($p = 0,020$; IC à 95 % : 2,2 %; 24,2 %) (voir le tableau 9).

Tableau 9. Résumé des cas de réponse complète¹ le jour 0 (nombre et % de sujets)

| Groupe de traitement | | | |
|----------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|
| | KYTRIL-dexaméthasone n = 141 | KYTRIL-placebo n = 137 | Valeur- p |
| Jour 0 | 103 (73,0 %) | 82 (59,9 %) | 0,020 |

¹ Sujets sans vomissements, sans nausées, sans thérapie de secours et non retirés de l'essai

On a, en outre, observé une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement, pendant la période de sept jours, pour les paramètres des temps écoulés avant l'administration d'une première thérapie de secours, avant le premier épisode de vomissement et avant les premières nausées modérées à graves.

Forme orale

KYTRIL oral prévient les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse émétisante, comme le démontrent les résultats de trois études à double insu relatifs à son efficacité au cours des 24 heures suivant la chimiothérapie. La première étude a comparé des doses orales de KYTRIL de 0,25 mg à 2,0 mg *b.i.d.*, administrées à 930 sujets cancéreux recevant principalement du cyclophosphamide, du carboplatine ou du cisplatine (de 20 à 50 mg/m²) comme agent chimiothérapeutique. Le tableau 10 résume les résultats de cette étude. La dose orale de 1,0 mg de KYTRIL *b.i.d.* a donné les meilleurs résultats thérapeutiques.

Tableau 10. Prévention des nausées et des vomissements au cours des 24 heures suivant la chimiothérapie¹ (pourcentage de sujets)

| Mesure d'efficacité | Dose orale de KYTRIL | | | |
|-------------------------------|---|--|--|--|
| | 0,25 mg <i>b.i.d.</i> (n = 229) % | 0,5 mg <i>b.i.d.</i> (n = 235) % | 1,0 mg <i>b.i.d.</i> (n = 233) % | 2,0 mg <i>b.i.d.</i> (n = 233) % |
| Réponse complète ² | 61 | 70 | 81*+ | 72* |
| Pas de vomissements | 66 | 77* | 88* | 79* |
| Pas de nausées | 48 | 57 | 63* | 54 |

1 La chimiothérapie comprenait du cyclophosphamide, du carboplatine, du cisplatine (20 à 50 mg/m²), de la dacarbazine, de la doxorubicine et de l'épirubicine, sous forme orale ou injectable.

2 Pas de vomissements, pas de nausées moyennes ou graves, pas de thérapie de secours, pas de retrait ni d'abandon durant la période de traitement.

* Statistiquement significatif ($p < 0,01$) par rapport à la posologie de 0,25 mg *b.i.d.*

+ Statistiquement significatif ($p < 0,01$) par rapport à la posologie de 0,5 mg *b.i.d.*

Une seconde étude randomisée et à double insu a comparé KYTRIL oral en monothérapie à raison de 1,0 mg *b.i.d.*, l'association KYTRIL oral plus dexaméthasone et l'association métoclopramide plus dexaméthasone chez 357 patients recevant du cisplatine (dose moyenne > 80 mg/m²). Le taux de réponse complète obtenu avec l'association de KYTRIL et de dexaméthasone était significativement meilleur que celui noté avec KYTRIL seul ou avec l'association de métoclopramide et de dexaméthasone. Le tableau 11 résume les résultats de cette étude.

Tableau 11. Prévention des nausées et des vomissements au cours des 24 heures suivant un traitement par cisplatine à haute dose (pourcentage de sujets)

| Mesure d'efficacité | Régime antiémétique | | |
|-------------------------------|---|---|--|
| | KYTRIL oral 1,0 mg <i>b.i.d.</i> (n = 119) % | KYTRIL oral 1,0 mg <i>b.i.d.</i> plus dexaméthasone 12 mg i.v. (n = 117) % | Métoclopramide 7 mg/kg i.v. plus dexaméthasone 12 mg i.v. (n = 121) % |
| Réponse complète ¹ | 52 | 65* | 52 |
| Pas de vomissements | 56 | 66 | 52 |
| Pas de nausées | 45 | 57 | 39 |

1 Pas d'épisodes émétiques, pas de nausées moyennes ou graves, pas de thérapie de secours, pas de retrait ni d'abandon durant la période de traitement.

* Statistiquement significatif ($p < 0,05$) par rapport à KYTRIL oral en monothérapie et par rapport au métoclopramide en association avec la dexaméthasone.

La troisième étude a comparé des posologies de 2 mg de granisétron par jour administrées en une ou deux prises orales quotidiennes à 700 patients. Environ 50 % des patients qui ont reçu 2 mg de granisétron par jour, sous forme de dose unique (n = 344) ou de doses fractionnées (n = 356) n'ont eu ni épisode émétique ni nausées et n'ont pas eu besoin d'un antiémétique de secours au cours des 24 heures qui ont suivi la chimiothérapie.

L'efficacité du granisétron oral, administré à raison de 2 mg *u.i.d.* ou de 1 mg *b.i.d.* seulement le jour de la chimiothérapie, n'a pas été évaluée au-delà de la période de 24 heures suivant la chimiothérapie. On ignore si l'administration de doses supplémentaires serait efficace au-delà de 24 heures.

Aucune étude contrôlée n'a été réalisée pour comparer l'efficacité antiémétique des formes orale et injectable du granisétron aux doses thérapeutiques recommandées.

Nausées et vomissements provoqués par la radiation

Forme orale

KYTRIL oral prévient les nausées et les vomissements associés à l'irradiation corporelle totale et à la radiation abdominale fractionnée.

Irradiation corporelle totale

Dans un essai randomisé à double insu, 18 sujets ayant reçu KYTRIL en comprimés à raison de 2 mg par jour ont présenté une protection antiémétique significativement accrue pour des sujets recevant une irradiation corporelle totale par rapport aux sujets faisant partie d'un groupe témoin historique ayant reçu un antiémétique conventionnel (n'étant pas un antagoniste des récepteurs 5-HT₃). L'irradiation corporelle totale comprenait 11 fractions de 120 cGy administrées sur 4 jours dont 3 fractions chaque jour au cours des 3 premiers jours et deux fractions le quatrième jour. Huit des 18 sujets ont reçu les 11 fractions d'irradiation corporelle totale. Les comprimés KYTRIL ont été administrés, chaque jour, une heure avant la première fraction d'irradiation.

Une proportion de 22 % des sujets traités par KYTRIL en comprimés pendant les 4 jours n'ont pas éprouvé de vomissements et n'ont pas pris d'antiémétiques par rapport à 0 % des sujets du groupe témoin historique ayant reçu un autre antiémétique (n = 90) ($p < 0,01$). Les sujets qui ont reçu KYTRIL ont eu significativement moins d'épisodes émétiques durant la première journée de radiation et pendant le traitement de 4 jours par rapport aux sujets du groupe témoin ayant reçu un autre antiémétique. Le délai médian précédant le premier épisode émétique a été de 36 heures pour les patients qui ont reçu des comprimés de KYTRIL.

Radiation abdominale fractionnée

L'efficacité de KYTRIL, à raison de 2 mg par jour, a fait l'objet d'un essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo et réunissant 260 sujets. Les comprimés KYTRIL ont été administrés une heure avant la radiation, qui se donnait en un maximum de 20 fractions quotidiennes de 180 à 300 cGy chacune. Les exceptions étaient les sujets atteints d'un séminome ou recevant une irradiation totale de l'abdomen qui ont reçu initialement 150 cGy par fraction. La radiation a été administrée dans la région supérieure de l'abdomen sur une superficie d'au moins 100 cm².

Les sujets traités par KYTRIL en comprimés (n = 134) ont présenté un délai significativement plus long précédant le premier épisode de vomissements (35 jours VS 9 jours, $p < 0,001$) par rapport aux sujets qui ont reçu le placebo (n = 126). Dans l'ensemble, 58 % des sujets qui ont

reçu KYTRIL n'ont pas eu de vomissements par rapport à 42 % des sujets qui ont reçu le placebo ($p = 0,0047$).

Les sujets traités par KYTRIL en comprimés ont aussi présenté un délai significativement plus long précédant le premier épisode de nausées (11 jours VS 1 jour, $p < 0,001$) par rapport aux sujets qui ont reçu le placebo. Dans l'ensemble, 31 % des sujets qui ont reçu KYTRIL en comprimés et 17 % des sujets qui ont reçu le placebo étaient exempts de nausées ($p = 0,0042$).

Prévention des nausées et vomissements postopératoires

Forme injectable

L'efficacité de KYTRIL dans la prévention des nausées et des vomissements postopératoires a été évaluée chez 868 patients, y compris 833 femmes, 35 hommes, 484 patients de race blanche, 348 patients d'origine asiatique, 18 patients de race noire, 18 patients d'autre race et 61 patients de 65 ans ou plus. KYTRIL a été évalué dans le cadre de deux études randomisées, contrôlées par placebo et à double insu, auprès de patients qui subissaient une cholécystectomie ou une opération gynécologique non urgente et qui recevaient une anesthésie générale. Les patients ont reçu une seule dose intraveineuse de KYTRIL (0,1 mg, 1 mg ou 3 mg) ou de placebo, soit 5 minutes avant l'induction de l'anesthésie, soit immédiatement avant l'antagonisation de l'anesthésique. Le principal critère d'évaluation était la proportion de patients sans vomissements pendant 24 heures après l'opération. Les épisodes de nausées et de vomissements de même que l'emploi d'un traitement antiémétique de secours ont été notés pendant 24 heures après l'opération. Lors des deux études, KYTRIL injectable (1 mg) s'est révélé plus efficace que le placebo pour prévenir les nausées et les vomissements postopératoires (voir le tableau 12). Aucun bienfait additionnel n'a été observé chez les patients ayant reçu la dose de 3 mg.

Tableau 12. Prévention des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte

| Étude et critère d'évaluation de l'efficacité | Placebo | KYTRIL 0,1 mg | KYTRIL 1 mg | KYTRIL 3 mg |
|--|------------|------------------|----------------|----------------|
| Étude 1 | | | | |
| Nombre de patients | 133 | 132 | 134 | 128 |
| Pas de vomissements 0 à 24 heures | 34 % | 45 % | 63 %** | 62 %** |
| Pas de nausées 0 à 24 heures | 22 % | 28 % | 50 %** | 42 %** |
| Pas de nausées ni vomissements 0 à 24 heures | 18 % | 27 % | 49 %** | 42 %** |
| Pas de traitement antiémétique de secours 0 à 24 heures | 60 % | 67 % | 75 %* | 77 %* |
| Étude 2 | | | | |
| Nombre de patients | 117 | – | 110 | 114 |
| Pas de vomissements 0 à 24 heures | 56 % | – | 77 %** | 75 %* |
| Pas de nausées 0 à 24 heures | 37 % | – | 59 %** | 56 %* |

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$ vs placebo

Note : Pas de vomissements = pas de vomissements ni traitement antiémétique de secours; pas de nausées = pas de nausées ni traitement émétique de secours

Sexe et race

Les patients de sexe masculin et ceux de race noire étaient trop peu nombreux pour qu'on puisse évaluer correctement les différences entre les sexes ou les races.

Traitement des nausées et vomissements postopératoires

Forme injectable

L'efficacité de KYTRIL dans le traitement des nausées et des vomissements postopératoires a été évaluée chez 844 patients, y compris 731 femmes, 113 hommes, 777 patients de race blanche, 6 patients d'origine asiatique, 41 patients de race noire, 20 patients d'autre race et 107 patients de 65 ans ou plus. KYTRIL a été évalué dans le cadre de deux études randomisées, contrôlées par placebo et à double insu, menées chez des patients adultes opérés qui avaient reçu une anesthésie générale sans traitement antiémétique prophylactique et qui avaient des nausées ou des vomissements moins de 4 heures après l'opération. Les patients ont reçu une seule dose intraveineuse de KYTRIL (0,1 mg, 1 mg ou 3 mg) ou de placebo après le début de nausées et de vomissements postopératoires. Les épisodes de nausées et de vomissements ainsi que le recours à un traitement antiémétique de secours ont été notés pendant 24 heures après l'administration du médicament de l'étude. KYTRIL s'est révélé plus efficace que le placebo pour traiter les nausées et les vomissements postopératoires (voir le tableau 13). Aucun bienfait additionnel n'a été observé chez les patients ayant reçu la dose de 3 mg.

Tableau 13. Traitement des nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte

| Étude et critère d'évaluation de l'efficacité | Placebo | KYTRIL 0,1 mg | KYTRIL 1 mg | KYTRIL 3 mg |
|---|------------|---------------|-------------|-------------|
| Étude 3 | | | | |
| Nombre de patients | 133 | 128 | 133 | 125 |
| Pas de vomissements | | | | |
| 0 à 6 heures | 26 % | 53 %*** | 58 %*** | 60 %*** |
| 0 à 24 heures | 20 % | 38 %*** | 46 %*** | 49 %*** |
| Pas de nausées | | | | |
| 0 à 6 heures | 17 % | 40 %*** | 41 %*** | 42 %*** |
| 0 à 24 heures | 13 % | 27 %** | 30 %** | 37 %*** |
| Pas de traitement antiémétique de secours | | | | |
| 0 à 6 heures | — | — | — | — |
| 0 à 24 heures | 33 % | 51 %** | 61 %*** | 61 %*** |
| Étude 4 | | | | |
| Nombre total de patients | 162 | 163 | — | — |
| Pas de vomissements | | | | |
| 0 à 6 heures | 20 % | 32 %* | — | — |
| 0 à 24 heures | 14 % | 23 %* | — | — |
| Pas de nausées | | | | |
| 0 à 6 heures | 13 % | 18 % | — | — |
| 0 à 24 heures | 9 % | 14 % | — | — |
| Pas de nausées ni vomissements | | | | |
| 0 à 6 heures | 13 % | 18 % | — | — |
| 0 à 24 heures | 9 % | 14 % | — | — |
| Pas de traitement antiémétique de secours | | | | |
| 0 à 6 heures | — | — | — | — |
| 0 à 24 heures | 24 % | 34 %* | — | — |
| Nombre de patients traités pour des vomissements¹ | 86 | 103 | — | — |
| Pas de vomissements | | | | |
| 0 à 6 heures | 21 % | 27 % | — | — |
| 0 à 24 heures | 14 % | 20 % | — | — |

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

*** $p < 0,001$ VS placebo

¹ Analyse précisée dans le protocole : Patients qui avaient vomi avant le traitement

Note : Pas de vomissements = pas de vomissements ni traitement antiémétique de secours; pas de nausées = pas de nausées ni traitement émétique de secours

Sexe et race

Les patients de sexe masculin et ceux de race noire étaient trop peu nombreux pour qu'on puisse évaluer correctement les différences entre les sexes ou les races.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On a effectué des études de liaison à l'aide de radioligands dans des préparations de membrane cérébrale de rat et de cobaye. Le granisétron semble posséder une haute spécificité pour le récepteur 5-HT₃ tout en ayant une affinité négligeable pour les autres sous-types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT_{1C}), pour les récepteurs adrénergiques alpha₁, alpha₂ ou bêta, pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et histaminergiques H₁, ainsi que pour les sites de liaison des benzodiazépines, de la picrotoxine ou des opiacés.

Les effets antagonistes du granisétron ont été mis en évidence dans trois modèles d'activités dépendant des récepteurs 5-HT₃ : 1) la bradycardie transitoire (réflexe de Von Bezold-Jarisch) suivant l'injection intraveineuse de 5-HT à des rats anesthésiés (CI₅₀ = 0,7 mcg/kg); 2) les contractions induites par la 5-HT dans l'iléon isolé de cobaye (pA₂ = 8,1); 3) la tachycardie suivant l'injection de 5-HT dans les artères carotides du cœur isolé de lapin (pA₂ = 10,7).

Deux métabolites du granisétron (les métabolites 7-hydroxy et déméthyl) ont neutralisé le réflexe de Von Bezold-Jarisch chez les rats anesthésiés avec des activités semblables à celle de la substance-mère. Toutefois, ces métabolites ne jouent vraisemblablement pas un rôle important après l'administration de granisétron, vu leurs faibles concentrations plasmatiques par rapport à celle de la substance-mère.

Le granisétron a fait preuve d'efficacité tant pour la prévention que pour le traitement des vomissements provoqués, chez le furet, par le cisplatine, la doxorubicine plus cyclophosphamide ou l'irradiation par les rayons X. L'efficacité antiémétique maximale est apparue, chez le furet, à la dose de 0,5 mg/kg injectée par voie intraveineuse 15 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. En outre, lorsqu'on a administré du granisétron à la dose i.v. de 0,5 mg/kg pendant les épisodes de vomissements survenus 90 minutes après le traitement par le cisplatine, les vomissements ont cessé en l'espace de 5 à 30 secondes après l'injection.

Le granisétron s'est, par contre, révélé inefficace comme antiémétique dans une expérience de vomissement provoqué par l'apomorphine chez le chien et une expérience de vomissement provoqué par la morphine chez le furet, signe qu'un antagonisme au niveau des récepteurs dopaminergiques D₂ et des récepteurs d'opiacés n'interviendrait pas dans son mode d'action.

Dans les modèles étudiés, le granisétron n'a pas eu d'effet sur le système nerveux central, sauf une certaine inhibition de l'activité locomotrice de la souris à la dose de 10 mcg/kg par voie sous-cutanée et du rat à la dose de 1 à 5 mg/kg par voie sous-cutanée.

À des doses cumulatives atteignant 4,3 mg/kg administrées par voie intraveineuse en 2 heures, le granisétron n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque à l'état basal, chez des rats mâles conscients. Chez des chiens anesthésiés, le granisétron a toutefois diminué la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde, ces diminutions variant en fonction de la dose administrée allant de 1 à 3 mg/kg.

Effets digestifs : Le granisétron (à des doses de 0,1 à 1 mg/kg par voie sous-cutanée) a été associé, chez des souris conscientes, à une réduction du volume d'excréments sous forme de crottes, signe d'un effet constipant.

Effet sur la reproduction : Le granisétron a inhibé, *in vitro*, les contractions provoquées par la 5-HT dans l'utérus de rates non gravides, avec une CI_{50} de 5,9 mcM.

Pharmacocinétique dans les essais précliniques

La pharmacocinétique et l'ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination) du granisétron ont fait l'objet d'études approfondies chez le rat et le chien, principales espèces utilisées dans les études non cliniques de toxicologie. On dispose aussi d'éléments d'information provenant de souris (utilisées dans l'évaluation du pouvoir cancérogène), de lapins (étude de tératologie) et de furets (étude de l'efficacité pharmacologique).

Après l'administration intraveineuse chez le rat et le chien, le granisétron a diffusé librement entre le plasma et les globules rouges. Le médicament s'est moyennement fixé sur les protéines plasmatiques, avec des pourcentages de 57 % chez le rat et de 45 % chez le chien. Le volume de distribution, équivalant à environ 3 L/kg dans les deux espèces, traduit une captation tissulaire étendue, ce qui est à prévoir avec une amine lipophile. Chez le rat, une faible excrétion de granisétron dans l'urine (environ 2 % de la dose) et une clairance plasmatique totale (3,7 L/h/kg) similaire au débit sanguin hépatique classent le médicament comme ayant, dans cette espèce, un coefficient d'extraction élevé avec une clairance limitée par le débit sanguin. Chez le chien, la clairance plasmatique (2,6 L/h/kg) et la faible excrétion urinaire (2 à 4 % de la dose) le classent comme ayant un coefficient d'extraction moyen à élevé dans cette espèce. Dans les deux espèces, les demi-vies du granisétron ont été relativement courtes (approximativement 0,7 h), et les augmentations proportionnelles à la dose de la surface sous la courbe des concentrations sanguines indiquent une pharmacocinétique linéaire. Comme on s'y attendait, aucune accumulation du médicament ne s'est produite après l'administration quotidienne répétée.

On a observé une absorption complète du ^{14}C -granisétron à partir du tube digestif chez le rat, le chien, la souris et le lapin. Cependant, la biodisponibilité du médicament après son administration orale a considérablement diminué à cause du grand effet de premier passage par suite d'extraction hépatique élevée. Ainsi, on a estimé la biodisponibilité du granisétron, chez le rat, à 0,2 % de la dose après l'administration de 5 mg/kg par voie orale; chez le chien, la biodisponibilité a été plus élevée (environ 17 % des doses de 0,25 mg/kg et 1,5 mg/kg par voie orale), ce qui dénote leur coefficient inférieur d'extraction hépatique. Dans les deux espèces, la biodisponibilité a augmenté avec les fortes doses administrées dans les études de toxicologie (rat : biodisponibilité d'environ 10 % à la dose de 100 mg/kg par voie orale; chien : biodisponibilité d'environ 80 % à la dose de 10 mg/kg par voie orale), le plus grand apport de médicament ayant saturé en partie l'effet de premier passage.

La substance de marquage du granisétron (radioactivité) a diffusé rapidement et largement dans les tissus après l'administration intraveineuse ou orale de ^{14}C -granisétron à des rats. L'autoradiographie du corps entier et les mesures directes ont révélé des concentrations relativement élevées dans les organes excréteurs, le foie et les reins, et de faibles concentrations

dans le sang et les tissus encéphaliques. La courbe d'élimination en fonction du temps à partir des tissus était semblable à la courbe d'élimination à partir du sang. La radioactivité s'est éliminée facilement, de sorte qu'il n'en restait que 1 % dans les tissus 24 heures après l'administration du produit; l'élimination des traces restantes a toutefois été plus lente. Comme c'est le cas pour de nombreux médicaments à base d'amines, de petites quantités de la substance ont été captées puis libérées lentement par les tissus contenant de la mélanine chez les animaux pigmentés. On a observé une accumulation minime de radioactivité dans le sang et les tissus après l'administration quotidienne répétée de granisétron par voie intraveineuse.

Une grande proportion du granisétron étant métabolisée, son excrétion sous forme inchangée dans l'urine et les matières fécales est faible. Les métabolites retrouvés chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le furet révèlent que le granisétron emprunte, chez toutes les espèces, les mêmes voies métaboliques (oxydation des groupements N-méthyle, oxydation du cycle benzénoïde suivie de sulfoconjugaison et de glucuroconjugaison, ainsi qu'une combinaison de ces deux biotransformations). On a cependant observé des différences quantitatives entre les espèces. En particulier, la 5-hydroxylation était plus importante que la 7-hydroxylation chez le rat, la souris et le lapin, l'inverse étant vrai chez le chien et le furet. L'excrétion de granisétron comme tel a été faible (pas plus de 13 %) dans toutes les espèces étudiées. L'excrétion de granisétron dans les matières fécales représentait moins de 3 % de la dose. Les métabolites du granisétron se sont éliminés facilement par excrétion dans l'urine et dans les matières fécales de la souris, du rat, du lapin, du chien et du furet. Après l'administration de ¹⁴C-granisétron, la radioactivité retrouvée dans l'urine du rat et du chien s'est élevée à environ 40 % de la dose, quelle que soit la voie d'administration, et le reste est passé dans les matières fécales. Chez la souris et le lapin, la voie urinaire a compté pour environ 60 % de la dose et, chez le furet, pour 20 %. L'excrétion urinaire s'est produite en majorité pendant les 24 heures suivant l'administration.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du granisétron est principalement due à la stimulation du SNC. Les valeurs de la DL₅₀ par voie intraveineuse s'étendent de 14 à 25 mg/kg chez le rat et la souris.

Chez les souris, la DL₅₀ intraveineuse du chlorhydrate de granisétron est de 17 mg/kg pour les mâles et de 25 mg/kg pour les femelles. Chez les rats, elle est de 14 mg/kg pour les mâles et de 16 mg/kg pour les femelles. La DL₅₀ orale est de 350 mg/kg chez les souris, mâles et femelles. Chez les rats, elle est de 350 mg/kg pour les mâles et de 1 100 mg/kg pour les femelles.

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

On a étudié la toxicité subaiguë du granisétron chez le rat et le chien; d'après les caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques du produit, ces deux espèces conviennent à l'évaluation de l'innocuité de KYTRIL (chlorhydrate de granisétron). Dans les essais par voie intraveineuse d'une durée allant jusqu'à 3 mois chez le rat, les signes de stimulation aiguë du SNC ont limité la dose à 9 mg/kg par jour. Les examens histopathologiques ont révélé, chez la majorité des femelles traitées à la dose de 6 mg/kg par jour, une augmentation de la teneur du foie en graisse après 13 semaines de traitement mais non après 4 autres semaines sans traitement. Chez le chien,

les essais par voie intraveineuse d'une durée allant jusqu'à 3 mois ont abouti à des convulsions à des doses presque létales (3 mg/kg par jour). Certains animaux traités à la dose de 3 mg/kg par jour ont présenté une élévation des taux d'aspartate-aminotransférase (AST) et d'alanine-aminotransférase (ALT), mais aucun signe histopathologique n'a indiqué d'effets toxiques sur les organes cibles à cette dose. Après un traitement de 3 mois, la dose intraveineuse sans effet toxique observé a été de 0,5 mg/kg par jour chez les deux espèces; cette dose était environ trois fois supérieure à la dose maximale de KYTRIL prévue en clinique.

Études de toxicité chronique

Le granisétron a fait l'objet d'études d'une durée allant jusqu'à 12 mois comportant l'administration orale de doses répétées chez le rat et le chien.

Dans les études de 6 mois et de 12 mois chez le rat, il y a eu des variations des concentrations plasmatiques d'enzymes liées à la fonction hépatique, mais aucune de ces variations n'a été mise en évidence dans les sous-groupes d'animaux traités à forte dose puis gardés sans médicament pendant une certaine période après le traitement. On a constaté des augmentations en fonction de la dose du poids du foie chez les rats ayant reçu du granisétron dans leur nourriture pendant une période allant jusqu'à 52 semaines; ces augmentations pondérales sont survenues chez les mâles traités à des doses de 25 mg/kg et plus.

Une analyse morphométrique a confirmé que le nombre d'hépatocytes par unité de surface avait augmenté à forte dose, indiquant ainsi que les augmentations pondérales du foie étaient associées à une hyperplasie hépatocytaire. Il n'y a pas eu de signe d'hyperplasie à la dose de 5 mg/kg par jour. Malgré les incidences accrues de rats présentant des foyers ou des zones d'altération des hépatocytes acidophiles ou basophiles, voire des deux, dans les groupes traités à dose intermédiaire et à forte dose, la quantification morphométrique précise du volume de foie occupé par de tels foyers a montré que les augmentations par rapport aux témoins se limitaient aux sujets traités à forte dose. Ces résultats font clairement ressortir que la dose de 5 mg/kg par jour est la dose sans effet observé, à laquelle le médicament ne provoque ni foyers hépatiques ni hyperplasie. L'analyse morphométrique a aussi montré que, à la dose élevée, le volume de foie occupé par des foyers régressait après l'arrêt du traitement.

Dans l'étude de 6 mois chez le chien, les taux d'alanine-aminotransférase (ALT) et de lactico-déshydrogénase (LDH) ont eu tendance à augmenter à la forte dose de 10 mg/kg par jour, bien qu'aucune altération histopathologique n'ait été observée. Les signes physiques à forte dose aux premiers stades du traitement ont consisté en une membrane nictitante proéminente, des selles noires ou foncées et, chez les mâles, une plus grande fréquence de selles molles. On a aussi noté des vomissements et des cas isolés de convulsions cloniques. Un mâle traité à forte dose est mort le 181^e jour sans avoir manifesté de signe de mauvaise santé au préalable; la cause de la mort n'a pu être établie. Il n'y a pas eu d'effet toxique à la dose intermédiaire de 1,5 mg/kg par jour.

Dans l'étude de 12 mois chez le chien, la forte dose (5 mg/kg par jour) n'a pas provoqué d'effets sur le SNC et il n'y a eu, à cette dose, aucune modification des concentrations plasmatiques

d'enzymes évoquant une altération de la fonction hépatique, ni aucun signe histopathologique imputable au traitement.

Études de carcinogénèse

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, on a administré du granisétron par voie orale à des souris, à la dose de 1, 5 ou 50 mg/kg par jour. À la dose de 50 mg/kg par jour (5 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains), on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles. Aucune augmentation du nombre de tumeurs hépatiques n'est survenue chez les souris traitées à la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, on a traité des rats par le granisétron à la dose orale de 1, 5 ou 50 mg/kg par jour. Des manifestations de toxicité ont nécessité une réduction de la dose de 50 mg/kg à 25 mg/kg par jour (2 500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) à partir de la 59^e semaine de traitement. Il y a eu une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles aux doses de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) et plus, ainsi que chez les femelles à la dose de 50 mg/kg par jour (5 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains). Le nombre de tumeurs hépatiques n'a pas augmenté chez les mâles traités à la dose de 1 mg/kg par jour (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains), ni chez les femelles traitées à la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Des résultats expérimentaux chez le rat montrent que le granisétron présente les caractéristiques d'un promoteur de tumeurs hépatiques et font nettement ressortir que la dose sans effet observé est de 1 mg/kg (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains). Le mécanisme probable de cet effet est une hyperplasie hépatocytaire persistante. Dans une étude ayant porté sur des rats traités pendant 12 mois à la dose de 100 mg/kg par jour (10 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains), les effets promoteurs observés se sont montrés réversibles après l'arrêt du traitement. De plus, il n'y a pas eu d'effet hépatique indésirable chez des chiens traités par le granisétron pendant 12 mois, à la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Études de mutagenèse

Le granisétron a fait l'objet d'une série de sept tests de mutagenèse, dont une exploration des lésions d'ADN dans des hépatocytes de rat. Le granisétron n'a pas causé de mutation génique dans le test d'Ames sur les bactéries *Salmonella* et *Escherichia coli*, ni dans un test sur des lignées cellulaires de lymphomes de souris. Aucun signe de modification chromosomique n'est apparu dans des lymphocytes humains *in vitro*, ni dans le test du micronoyau chez des souris, à des doses jusqu'à 1 800 fois supérieures à la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains. Le granisétron a cependant été associé à une augmentation significative du nombre de cellules polyploïdes dans un test *in vitro* d'aberrations

chromosomiques sur des lymphocytes humains. Il n'y a pas eu de signe de lésion et de réparation de l'ADN dans les essais de synthèse non programmée d'ADN sur des hépatocytes de rat *in vitro* (ou *in vivo* à des doses jusqu'à 35 000 fois supérieures à la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains). Une augmentation apparente de la synthèse non programmée d'ADN a été constatée dans des cellules HeLa exposées *in vitro* au granisétron lorsqu'on a mesuré la synthèse d'ADN par compteur à scintillation après avoir incorporé de la thymidine radioactive à la préparation. Repris à l'aide d'une méthodologie d'autoradiographie plus précise et d'un examen microscopique des cellules HeLa, le test a toutefois donné un résultat négatif pour la synthèse non programmée d'ADN. Il est probable que la synthèse non programmée d'ADN qui était apparue dans le premier test n'était, en réalité, qu'un reflet de la synthèse d'ADN dans les cellules en cours de division normale.

Reproduction

Dans une étude de reproduction et de fertilité chez le rat, le granisétron administré par voie sous-cutanée à des doses atteignant 6 mg/kg par jour (600 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) n'a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles.

À des doses ayant provoqué des effets toxiques chez la mère, le granisétron, injecté par voie intraveineuse à des doses atteignant 9 mg/kg par jour (900 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) chez des rates et 3 mg/kg par jour (300 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) chez des lapines, n'a pas eu d'effet défavorable sur l'évolution de la gestation ni sur son résultat. Une absence d'effet ressort aussi des études en période périnatale et post-natale et des études générales de reproduction, chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer chemotherapy. *TiPS* 1988;9:334-41.
2. Andrews PLR, Hawthorn JA. The neurophysiology of vomiting. *Balliere's Clin Gastroenterol* 1988;2(1):141-68.
3. Bermudez J, Boyle EA, Miner WD, *et al.* The anti-emetic potential of the 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonist BRL 43694. *Br J Cancer* 1988;58:644-50.
4. Hawthorn J, Ostler KJ, *et al.* The role of the abdominal visceral innervation and 5-hydroxytryptamine M-receptors in vomiting induced by the cytotoxic drugs cyclophosphamide and cisplatin in the ferret. *Q J Exp Physiol* 1988;73:7-21.
5. Goddard PM, Jones M, Pollard LA. The 5-HT₃ antagonist, BRL 43694, does not compromise the efficacy of cisplatin in tumor-bearing mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25(5):377-9.
6. Pratt GD, Bowery NG, Kilpatrick GT *et al.* Consensus meeting agrees distribution of 5-HT₃ receptors in mammalian hindbrain. *TiPS* 1990;11:135-7.
7. Cupissol D. The efficacy of granisetron as a prophylactic antiemetic and intervention agent in high-dose cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26 (Suppl. 1):S23-S27.
8. Granisetron study group. The antiemetic efficacy and safety of granisetron compared with metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving fractionated chemotherapy over 5 days. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:555-9.
9. Bremer K. A single-blind study of the efficacy and safety of intravenous granisetron compared with alizapride plus dexamethasone in the prophylaxis and control of emesis in patients receiving 5-day cytostatic therapy. *Eur J Cancer* 1992;28A (Suppl. 6/7):1018-22.
10. Carmichael J *et al.* I.V. granisetron versus i.v. granisetron plus i.v. dexamethasone in the prophylaxis of emesis induced by cytotoxic chemotherapy. Résumé présenté lors de la conférence ECCO 7, à Jérusalem en 1993.
11. Hacking A. Oral granisetron - simple and effective: A preliminary report. *Eur J Cancer* 1992;28A(1):S28-S32.
12. Bleiberg HH *et al.* Antiemetic treatment with oral granisetron in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: A dose-ranging study. *Clin Ther* 1995;17(1):38-50.
13. Heron JF *et al.* Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: A double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol* 1994;5(7):579-84.
14. Cupissol D *et al.* Evaluation of the bioequivalence of tablet and capsule formulations of granisetron in patients undergoing cytotoxic chemo-therapy for malignant disease. *J Pharm Sci* 1993;82(12):1281-4.
15. Gralla, RJ. *et al.* Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998;Vol 16(4):1568-73.
16. Perez, EA *et al.* Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: A multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;Vol.16(2):754-60.
17. Mayron, D *et al.* Stability and compatability of granisetron hydrochloride in I.V. solutions and oral liquids and during simulated Y-site injection with selected drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;Vol 53:294-304.
18. Wilson AJ *et al.* Single-dose i.v. granisetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1996;76(4):515-8.
19. Taylor AM *et al.* A double-blind, parallel-group, placebo-controlled, dose-ranging, multicentre study of intravenous granisetron in the treatment of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing surgery with general anesthesia. *J Clin Anesth* 1997;9(8):658-63.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **KYTRIL**®

Comprimés de chlorhydrate de granisétron
Solution injectable de chlorhydrate de granisétron

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de **KYTRIL** pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur **KYTRIL**. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

KYTRIL appartient à une classe de médicaments appelés antiémétiques et doit être prescrit par un médecin.

KYTRIL a pour but de prévenir les nausées (les maux de cœur) et les vomissements qui peuvent survenir après une chimiothérapie anticancéreuse, une radiothérapie ou une opération.

Effets de ce médicament

On croit que la chimiothérapie anticancéreuse, la radiothérapie et des opérations entraînent la sécrétion de sérotonine, substance naturelle du corps humain. Cette hormone peut provoquer la nausée et les vomissements. Le granisétron, c'est-à-dire l'ingrédient actif des comprimés **KYTRIL**, bloque l'action de la sérotonine et contribue à prévenir la nausée et les vomissements.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes allergique au granisétron ou à l'un des ingrédients de **KYTRIL**.

Ingrédient médicamenteux

Chlorhydrate de granisétron

Ingrédients non médicamenteux

Les comprimés contiennent les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, stéarate de magnésium, glycolate sodique d'amidon et Opadry® YS-1-18027-A (hypromellose, oxyde de titane, macrogol 400 et polysorbate 80).

La solution injectable contient les ingrédients inactifs suivants : acide citrique monohydraté, alcool benzylique, chlorure de sodium, eau pour solution injectable, et acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium ou les deux pour ajuster le pH.

Présentation

Les comprimés **KYTRIL** sont disponibles à la dose de 1 mg ou de 2 mg.

KYTRIL injectable est offert en fioles multidoses de 1 mL et de

4 mL, en verre transparent, dans des boîtes de 1 fiole. Chaque fiole contient 1 mg/mL de granisétron sous forme de chlorhydrate.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre **KYTRIL** si :

- vous êtes allergique à un antiémétique semblable, comme le mésylate de dolasétron (Anzemet®) ou l'ondansétron (Zofran®);
- vous êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou vous allaitez;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez des antécédents de troubles cardiaques;
- un médecin vous a dit que vous aviez un blocage des intestins, ou si vous souffrez de forte constipation ou de douleur ou de gonflement de l'estomac;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments que l'on peut acheter sans ordonnance ou des produits à base de plantes médicinales.

Comme **KYTRIL** peut causer de la somnolence, vous devez éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine dangereuse tant que vous ne savez pas comment vous réagissez.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament ne s'adresse qu'à la personne pour laquelle il a été prescrit : vous. Ne le partagez avec personne.

Posologie habituelle - Adultes

Suivez les instructions de votre médecin concernant la fréquence des prises et combien de comprimés prendre. Ces renseignements se trouvent sur l'étiquette apposée sur le contenant du médicament. Si ce n'est pas le cas ou si vous avez des questions, consultez votre médecin ou pharmacien.

KYTRIL injectable vous sera administré par le personnel de l'hôpital avant et/ou après votre traitement ou opération.

Ne prenez pas plus de comprimés et ne les prenez pas plus souvent que le dicte l'ordonnance du médecin.

Surdosage

Si vous prenez accidentellement une dose plus élevée que la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin, le service d'urgences d'un hôpital ou un centre antipoison, même si vous ne vous sentez pas malade.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre un comprimé à l'heure prévue, prenez-le dès que vous vous en souviendrez.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Si vous éprouvez une réaction allergique (p. ex. essoufflement, chute de tension artérielle, bosses sur la peau ou de l'urticaire), consultez votre médecin immédiatement. Ne prenez plus votre médicament à moins que votre médecin n'en décide autrement.

Si vous éprouvez des symptômes de troubles cardiaques, comme des palpitations (battements de cœur forts, rapides et irréguliers), une douleur dans la poitrine, des étourdissements ou des évanouissements, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

Vous éprouverez peut-être les symptômes suivants pendant votre traitement par KYTRIL : maux de tête, constipation, faiblesse, somnolence, diarrhée ou douleurs abdominales. Si vous recevez KYTRIL injectable, vous pourriez aussi avoir des douleurs, une anémie ou de la fièvre. En pareil cas, vous n'avez pas à interrompre le traitement, mais vous devriez en parler à votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par KYTRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés KYTRIL à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), dans leur emballage original.

Conservez KYTRIL injectable à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), à l'abri de la lumière. Jetez toute portion inutilisée. Une fiole doit être utilisée moins de 30 jours après son ouverture.

La date d'expiration figure sur l'étiquette. Ne prenez pas ce médicament après cette date. Gardez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille, par l'entremise du programme Canada Vigilance, des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments. Si vous pensez avoir une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en aviser Canada Vigilance.

Téléphone (sans frais) : 866-234-2345
Télécopieur (sans frais) : 866-678-6789
Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet
Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Adresse postale :
Bureau national de Canada Vigilance
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Direction des produits de santé commercialisés
Santé Canada
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge de l'effet indésirable, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce feuillet ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse <http://www.rochecanada.com> ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Ltée, au 1 888 762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Ltée.

- ® Kytril, marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence
- ® Anzemet, marque déposée de Merrell Pharmaceuticals Inc.
- ® Zofran, marque déposée de Glaxo Group Limited.

Dernière révision : Le 29 octobre 2009