

MONOGRAPHIE

Pr **KYTRIL**[®]

Comprimés de chlorhydrate de granisétron

1 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate

Norme du fabricant

Antiémétique
(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)

Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 5M8
www.rochecanada.com

Date de révision :
Le 6 juin 2014

© Copyright 2001-2014, Hoffmann-La Roche Limitée

Numéro de contrôle de la présentation : 172914

KYTRIL[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

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	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

Pr KYTRIL®

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 à 1 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

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.

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).

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. Pour obtenir la liste complète des composants, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- L'administration concomitante de KYTRIL et d'apomorphine est contre-indiquée, car de l'hypotension profonde et des évanouissements ont été signalés lors de l'administration d'apomorphine et d'un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagénèse

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 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.

Il est déconseillé d'administrer les comprimés pelliculés KYTRIL aux patients présentant une intolérance au galactose, une déficience en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose, troubles héréditaires rares.

Manifestations de type syndrome sérotoninergique / syndrome malin des neuroleptiques

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés avec la prise d'antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, dont KYTRIL, en particulier lorsque ces derniers étaient administrés en association avec d'autres agents sérotoninergiques ou neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des altérations de l'état mental (p. ex., agitation, hallucinations, coma), une instabilité du système nerveux autonome (p. ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (p. ex., hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex., nausées, vomissements, diarrhée). Comme ce syndrome peut être à l'origine de troubles pouvant menacer le pronostic vital, il faut interrompre le traitement advenant la survenue de telles manifestations et instaurer un traitement symptomatique de soutien. S'il est justifié sur le plan clinique de recourir à un traitement concomitant par KYTRIL et un médicament agissant sur le système de neurotransmission sérotoninergique, il est conseillé de maintenir le patient sous surveillance étroite, en particulier pendant l'instauration du traitement et lors de chaque augmentation de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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 fœtale 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).

Renseignements pour les patients

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

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

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les manifestations indésirables qui ont été signalées le plus souvent par les sujets recevant KYTRIL 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 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

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.

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

La présentation orale de KYTRIL 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. 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 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

	Pourcentage de cas avec manifestation indésirable KYTRIL oral (1,0 mg 2 f.p.j. ou 2,0 mg 1 f.p.j.)
	(n = 1 322)
Céphalées	22 %
Asthénie	15 %
Somnolence	2 %
Diarrhée	8 %
Constipation	17 %
Douleurs abdominales	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

	Pourcentage de cas avec manifestation indésirable KYTRIL oral (1,0 mg 2 f.p.j.) (n = 134)	Pourcentage de cas avec manifestation indésirable 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 %

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 présentation injectable (2 à 160 µg/kg) et chez 2 600 sujets ayant reçu la présentation orale (0,25 à 20 mg) dans des essais cliniques avec des chimiothérapies anticancéreuses émettantes 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 :

Manifestations **fréquentes** : celles qui surviennent une ou plusieurs fois dans au moins 1 cas sur 100.

Manifestations **peu fréquentes** : celles qui surviennent dans moins de 1 cas sur 100 mais au moins 1 cas sur 1 000.

Manifestations **rare**s : celles qui surviennent 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).

À l'instar des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des cas de syndrome sérotoninergique (y compris une altération de l'état mental, un dysfonctionnement du système nerveux autonome et des anomalies neuromusculaires) ont été signalés comme suite à l'administration concomitante de KYTRIL et d'autres agents à propriétés sérotoninergiques (consulter les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction pharmacodynamique n'est apparue entre des doses i.v. uniques de 160 µg/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 µg/kg de granisétron, qu'elle soit administrée seule ou après 8 jours de traitement par la cimétidine (200 mg 4 fois par jour), 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.

Syndrome sérotoninergique

Comme c'est le cas avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique, pouvant menacer le pronostic vital, peut survenir avec l'administration d'un traitement antiémétique par antagoniste des récepteurs 5-HT₃, plus particulièrement lors de l'emploi concomitant d'autres médicaments pouvant agir sur le système de neurotransmission sérotoninergique (dont les triptans, les ISRS, les ISRN, 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*]) et d'agents qui entravent le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, dont le linézolide [un antibiotique qui est aussi un IMAO non sélectif réversible] et le bleu de méthylène; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, ajustement posologique et administration

Chimiothérapie émétisante

Adultes : 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) 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 : La posologie recommandée de KYTRIL par voie orale est de 2 mg 1 f.p.j. Elle est administrée à raison de deux comprimés de 1 mg une heure avant la radiothérapie.

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.

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 présentations 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.

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

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.

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

Présentation injectable

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

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques après la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 40 µg/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)	Surface sous la courbe (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

Présentation 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 4. 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 2 f.p.j. 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.

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 µg/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 3).

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

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

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.

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

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

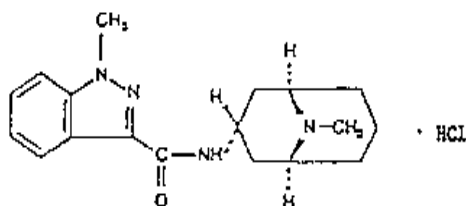
Substance pharmaceutique

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

Présentation 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 2 f.p.j., administrées à 930 sujets cancéreux recevant principalement du cyclophosphamide, du carboplatine ou du cisplatine (de 20 à 50 mg/m²) comme agent chimiothérapique. Le tableau 5 résume les résultats de cette étude. La dose orale de 1,0 mg de KYTRIL 2 f.p.j. a donné les meilleurs résultats thérapeutiques.

Tableau 5. 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 2 f.p.j. (n = 229) %	0,5 mg 2 f.p.j. (n = 235) %	1,0 mg 2 f.p.j. (n = 233) %	2,0 mg 2 f.p.j. (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 2 f.p.j.

+ Statistiquement significatif ($p < 0,01$) par rapport à la posologie de 0,5 mg 2 f.p.j.

Une seconde étude randomisée et à double insu a comparé KYTRIL oral en monothérapie à raison de 1,0 mg 2 f.p.j., 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 6 résume les résultats de cette étude.

Tableau 6. 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 2 f.p.j. (n = 119) %	KYTRIL oral 1,0 mg 2 f.p.j. 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 selon des schémas unquotidiens ou biquotidiens 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 1 f.p.j. ou de 1 mg 2 f.p.j. 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 présentations orale et injectable du granisétron aux doses thérapeutiques recommandées.

Nausées et vomissements provoqués par la radiation

Présentation 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 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 ($p = 0,0042$).

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, comme suit :

- 1) la bradycardie transitoire (réflexe de Von Bezold-Jarisch) suivant l'injection intraveineuse de 5-HT à des rats anesthésiés (CI₅₀ = 0,7 µg/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 µg/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 cancérigène), 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 ¹⁴C-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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **KYTRIL**[®]

Comprimés 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 ou une radiothérapie.

Effets de ce médicament

On croit que la chimiothérapie anticancéreuse et la radiothérapie 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.
- Ne prenez pas ce médicament si vous prenez de l'apomorphine.

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de KYTRIL est le chlorhydrate de granisétron.

Ingrédients non médicinaux

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).

Présentation

Les comprimés KYTRIL sont fournis à une dose de 1 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre KYTRIL dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à un antiémétique semblable, comme le mésylate de dolasétron (Anzemet[®]) ou l'ondansétron (Zofran[®]).
- Si vous êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou vous allaitez.
- Si vous avez des problèmes de foie.
- Si vous avez des antécédents de troubles cardiaques.
- Si vous présentez une intolérance au galactose, une déficience en lactase (intolérance au lactose) ou des troubles d'absorption du glucose-galactose, étant donné que KYTRIL contient du lactose, qui est un type de sucre.
- Si 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.
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments que l'on peut acheter sans ordonnance ou des produits à base de plantes médicinales.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut survenir si vous prenez KYTRIL avec certains autres médicaments. Ce syndrome peut entraîner des altérations graves qui ont un effet sur le fonctionnement du cerveau, des muscles et du système digestif. N'oubliez pas de mentionner tous les médicaments que vous prenez à votre professionnel de la santé.

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.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est très souvent le cas lorsqu'on prend plusieurs médicaments en même temps, des interactions peuvent se produire. Pour éviter toute réaction pouvant mettre la vie en danger, veuillez informer votre professionnel de la santé de **TOUS** les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les autres produits médicinaux.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament ne s'adresse qu'à la personne pour laquelle il a été prescrit, c'est-à-dire 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.

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.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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.

Vous éprouverez peut-être les symptômes suivants pendant votre traitement par KYTRIL : maux de tête, constipation, faiblesse, somnolence, diarrhée ou douleurs abdominales. En pareil cas, vous n'avez pas à interrompre le traitement, mais vous devriez en parler à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Réaction allergique Les symptômes incluent : enflure de la bouche ou de la gorge, difficulté à respirer, éruptions cutanées, urticaire, hausse de la fréquence cardiaque			✓
Altération du rythme cardiaque Étourdissements, palpitations (battements cardiaques forts, rapides ou irréguliers), douleurs à la poitrine, évanouissement			✓
Syndrome sérotoninergique Les symptômes pouvant être observés lorsque KYTRIL est pris avec certains autres médicaments incluent : • Fièvre, sueurs abondantes, frissons, diarrhée, nausées, vomissements • Tremblements, spasmes ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination • Battements cardiaques rapides, changements dans la tension artérielle			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

•Confusion, agitation, nervosité, hallucinations, modifications de l'humeur, perte de conscience et coma				
---	--	--	--	--

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 (15-30 °C), dans leur emballage original.

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.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné en lien avec l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indicateur d'adresse 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

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

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. 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 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.

Dernière révision : Le 6 juin 2014

© Copyright 2001-2014, Hoffmann-La Roche Limitée

KYTRIL[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8