

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr INJECTION DE CHLORHYDRATE DE GRANISÉTRON SDZ

Sans agent de conservation

Solution pour injection
1 mg/mL de granisétron (sous forme de chlorhydrate de granisétron)
ampoules de 1 mL et 3 mL

Norme fabricant

STÉRILE

**Antiémétique
(antagoniste des récepteurs 5-HT₃)**

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de révision : 23 octobre 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 177134

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	17
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

Pr INJECTION DE CHLORHYDRATE DE GRANISÉTRON SDZ

Sans agent de conservation

Solution pour injection

1 mg/mL de granisétron (sous forme de chlorhydrate de granisétron)
ampoules de 1 mL et 3 mL

STÉRILE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/concentration	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Injection 1 mg/mL granisétron (sous forme de chlorhydrate de granisétron)	Chlorure de sodium 0.9%, acide citrique (monohydraté) 0.2%, hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ (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.

Personnes âgées (> 65 ans)

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie :

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

Pédiatrie

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

CONTRE-INDICATIONS

- Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ (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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ 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

Le chlorhydrate de granisétron a été associé à une fréquence accrue de tumeurs hépatocellulaires dans des études de carcinogénèse menées chez des rongeurs recevant des doses supérieures à celles qui sont recommandées pour les humains. Bien que la signification clinique de ces observations n'ait pas été pas déterminée, l'emploi de cette drogue doit se limiter au traitement des nausées et des vomissements chez les patients qui reçoivent 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 les humains en administration intraveineuse).

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 les humains en administration intraveineuse).

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 le chlorhydrate de granisétron. Ces modifications de l'ECG associées au chlorhydrate de granisétron 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 EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées après la commercialisation.

Gastro-intestinal

Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ 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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ 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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ.

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.

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 le chlorhydrate de granisétron, 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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ 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 chlorhydrate de granisétron 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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les essais cliniques, on a traité par le chlorhydrate de granisétron injectable 713 patients âgés d'au moins 65 ans et, sur les 325 patients de 65 ans et plus ayant reçu le chlorhydrate de granisétron 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 UTILISATION 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 chlorhydrate de granisétron à toute dose étudiée (jusqu'à 200 mcg/kg). Il n'existe pas de données se rapportant à l'effet du chlorhydrate de granisétron 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les manifestations indésirables qui ont été signalées le plus souvent par les sujets recevant du chlorhydrate de granisétron 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 le chlorhydrate de granisétron 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 le chlorhydrate de granisétron. Ces modifications de l'ECG associées au chlorhydrate de granisétron 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 EFFETS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées après la commercialisation).

Effets indésirables du médicament observés 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 les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les 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

Le chlorhydrate de granisétron injectable a été administré en une seule dose. 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 chlorhydrate de granisétron. Les manifestations indésirables ont été notées pendant sept jours quand le chlorhydrate de granisétron 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 d'un groupe placebo, il est difficile de juger de l'imputabilité des manifestations indésirables observées au traitement par le chlorhydrate de granisétron.

Le tableau 1 indique la fréquence des six manifestations indésirables les plus souvent signalées par les sujets traités par le chlorhydrate de granisétron 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

	Pourcentage de cas avec manifestation indésirable chlorhydrate de granisétron injectable (10-40 mcg/kg) (n = 1519)
Céphalées	14 %
Asthénie	5 %
Somnolence	4 %
Diarrhée	5 %
Constipation	4 %
Douleurs abdominales	3 %

La relation causale avec le chlorhydrate de granisétron 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, le chlorhydrate de granisétron a été associé à de rares réactions d'hypersensibilité, parfois sévères (ex. : anaphylaxie, essoufflement, hypotension, urticaire).

Réactions indésirables peu courantes ($\leq 1\%$) observées au cours des essais cliniques

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

On a évalué l'innocuité du chlorhydrate de granisétron chez 3269 sujets traités par le chlorhydrate de granisétron injectable (2 à 160 mcg/kg) 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 le chlorhydrate de granisétron.

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 1000

Les **manifestations rares** sont survenues dans moins de 1 cas sur 1000

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	<p>Manifestation fréquente : Douleur abdominale</p> <p>Manifestations peu fréquentes : Gonflement de l'abdomen, frissons, fièvre, malaises</p> <p>Manifestations rares : Réaction allergique, douleur thoracique</p>
Appareil cardiovasculaire	<p>Manifestations peu fréquentes : Hypertension artérielle, hypotension artérielle, migraine, syncope, vasodilatation</p> <p>Manifestations rares : Arythmie, bradycardie, palpitations, hypotension orthostatique, tachycardie, arythmie ventriculaire, angine de poitrine, fibrillation auriculaire</p>
Appareil digestif	<p>Manifestation fréquente : Baisse de l'appétit</p> <p>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</p> <p>Manifestations rares : Hémorragie gastro-intestinale, coma hépatique, iléus, atteinte hépatique, méléna, vomissements</p>
Sang et système lymphatique	<p>Manifestations rares : Allongement du temps de coagulation, éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombopénie</p>
Métabolisme et nutrition	<p>Manifestation peu fréquente : Hypokaliémie</p> <p>Manifestations rares : Bilirubinémie, œdème, hyperphosphatémie, hyponatrémie</p>
Système nerveux	<p>Manifestations peu fréquentes : Agitation, anxiété, étourdissements, sensations d'être drogué, insomnie, nervosité, paresthésie, tremblements</p> <p>Manifestations rares : Coma, dépersonnalisation, crise de grand mal, vertiges</p>
Appareil respiratoire	<p>Manifestations peu fréquentes : Dyspnée, hoquet</p> <p>Manifestations rares : Épistaxis, rhinite, sinusite</p>
Peau et annexes cutanées	<p>Manifestations peu fréquentes : Prurit, éruption, transpiration</p> <p>Manifestation rare : Photosensibilité</p>
Recherches spéciales	<p>Manifestation rare : Douleur au point d'injection</p>
Sens	<p>Manifestation peu fréquente : Altération du goût</p> <p>Manifestation rare : Vision anormale</p>
Appareil génito-urinaire	<p>Manifestation peu fréquente : Dysurie</p> <p>Manifestation rare : Incontinence urinaire</p>

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 chlorhydrate de granisétron 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 IV uniques de 160 mcg/kg de granisétron et des doses orales uniques de 2,5 mg de lorazépam ou de 3 mg de 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 IV unique de 40 mcg/kg de granisétron, qu'elle soit administrée seule ou après 8 jours de traitement avec la cimétidine (200 mg 4 fois par jour), un inhibiteur d'enzymes hépatiques.

Le granisétron n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀, le 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 le chlorhydrate de granisétron. Ces modifications de l'ECG associées au chlorhydrate de granisétron 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, modification posologique et administration

Chimiothérapie émétisante

Adultes: La posologie recommandée pour Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ est de 10 mcg/kg en perfusion intraveineuse de 5 minutes commençant moins de 30 minutes avant le début de la chimiothérapie, seulement le jour ou les jours où elle est administrée (voir les directives de dilution sous Reconstitution pour solution diluées).

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

Pédiatrie: Voir INDICATIONS ET UTILISATION 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 chez cette population.

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

Reconstitution pour Solutions diluées

Préparation de la solution à perfuser :

Pour préparer la solution de chlorhydrate de granisétron pour perfusion IV, transférer de manière aseptique la quantité appropriée de Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ dans le volume désiré de l'une des solutions suivantes : solutions de chlorure de sodium à 0,9 %, de dextrose à 5 % (voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ).

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour une surdose de Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ. 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 traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre anti-poison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de granisétron est un antagoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). Après l'exposition à une chimiothérapie anticancéreuse émettrice, les cellules entérochromaffines des muqueuses 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 le chlorhydrate de granisétron possédait une affinité négligeable pour les autres sites de liaisons des récepteurs 5-HT ou des récepteurs dopaminergiques D₂.

Pharmacodynamie

Chez les sujets sains, le chlorhydrate de granisétron n'a pas provoqué de modifications constantes ou significatives sur le plan clinique du pouls, de la pression artérielle ou de l'ECG. Il n'y a eu aucun signe d'altération de la performance psychomotrice à des doses intraveineuses allant jusqu'à 200 mcg/kg IV. Le chlorhydrate de granisétron 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.

Pharmacocinétique

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

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

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques après la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 40 mcg/kg de 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

	Pic plasmatique (ng/mL)	Demi-vie plasmatique terminale (h)	SSC (ng•h/mL)	Clairance totale (L/h)
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

Distribution : Dans l'organisme, le chlorhydrate de granisétron 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 du chlorhydrate de granisétron 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

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron 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 2).

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 2).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière.

Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ reste stable pendant au moins 24 heures, à la température ambiante, dans les solutions suivantes : 20 mcg/mL avec soit, solution dextrose à 5 % ou solution de chlorure de sodium à 0,9 % dans des sacs en polychlorure de vinyle (PVC).

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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ avec d'autres médicaments dans la même solution.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ sans agent de conservation contient : 1 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate de granisétron, acide citrique (monohydraté) 0,2%, chlorure de sodium 0,9 %, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

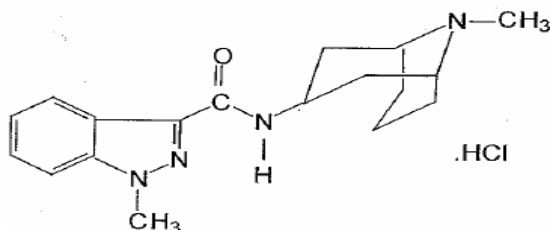
Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ sans agent de conservation est offert en ampoules de 1 mL, dans des boîtes de 10 et en ampoules de 3 mL, dans des boîtes de 10.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : 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 moléculaires : $C_{18}H_{25}ClN_4O$
- Masse moléculaires : 348,88 g/mol
- Formule développée :



- Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de granisétron est une poudre de couleur blanche à blanchâtre.
- Solubilité : Le chlorhydrate de granisétron est librement soluble dans l'eau, modérément soluble dans le chlorure de méthylène et légèrement soluble dans le méthanol.
- Limite point de fusion : entre 290 et 292°C.
- Valeur pH : Le pH d'une solution aqueuse titrée à 1 % se situe environs à 5.4.

ESSAIS CLINIQUES

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Il a été démontré que le chlorhydrate de granisétron 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, le chlorhydrate de granisétron, 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 3).

Tableau 3. Prévention des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie Traitement d'une journée par le cisplatine¹

	Chlorhydrate de granisétron	Placebo	Valeur-p
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 chlorhydrate de granisétron et a continué pendant 1,5 à 3 heures. Les doses moyennes de cisplatine étaient de 86 mg/m² dans le groupe chlorhydrate de granisétron 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 le chlorhydrate de granisétron 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 4 présente les taux de réponse des sujets pour les deux strates de cisplatine.

Tableau 4. 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 chlorhydrate de granisétron (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 chlorhydrate de granisétron 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 chlorhydrate de granisétron 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 ($\geq 15 \text{ mg/m}^2$ de cisplatine par jour, $\geq 1,2 \text{ g/m}^2$ d'ifosfamide par jour et $\geq 120 \text{ mg/m}^2$ d'étoposide par jour) pendant 5 jours. On leur a administré le chlorhydrate de granisétron 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 chlorhydrate de granisétron) 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.

Co-administration avec dexaméthasone

Un essai contre placebo, à répartition aléatoire et à double insu, comparant l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron administré par voie intraveineuse (3 mg) plus 8 mg de phosphate de dexaméthasone avec celles du chlorhydrate de granisétron IV seul (3 mg) dans la prévention des vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique.

Au total, 278 patients ont reçu l'un des agents suivants en tant que traitement cytotoxique principal, soit en tant qu'agent unique, soit en association avec d'autres agents cytotoxiques : carboplatine $> 300 \text{ mg/m}^2$, cisplatine $> 20 \text{ mg/m}^2$ à $< 50 \text{ mg/m}^2$, dacarbazine $> 350 \text{ mg/m}^2$ à $< 500 \text{ mg/m}^2$, cyclophosphamide $> 500 \text{ mg/m}^2$ en association, doxorubicine $> 40 \text{ mg/m}^2$ en tant qu'agent unique, doxorubicine $> 25 \text{ mg/m}^2$ en association, épirubicine $> 75 \text{ mg/m}^2$ en tant qu'agent unique, épirubicine $> 50 \text{ mg/m}^2$ en association.

Les patients ont reçu une chimiothérapie le Jour 0 et ont été suivis pendant 6 jours par la suite.

En ce qui concerne le paramètre de réponse complète, les résultats font ressortir, pour le Jour 0, une réponse significativement supérieure dans le groupe de patients traités par chlorhydrate de granisétron/dexaméthasone comparativement au groupe de patients traités par chlorhydrate de granisétron/placebo ($p = 0,020$) [IC à 95 % (2,2 %, 24,2 %)] (voir le Tableau 5).

Tableau 5. Résumé de la réponse complète¹ le jour 0 (nombre (%) de patients)

Groupe de traitement			
	Chlorhydrate de granisétron/dexaméthasone (N = 141)	Chlorhydrate de granisétron/placebo (N = 137)	Valeur prédictive
Jour 0	103 (73,0 %)	82 (59,9 %)	0,020

¹Patients n'ayant pas de vomissements, pas de nausée, pas de traitement de secours et non retirés de l'étude.

En outre, une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement a été observée au cours de la période de sept jours pour les paramètres du délai avant le premier

médicament de secours, du délai avant le premier épisode de vomissement et du délai avant la première nausée modérée ou grave.

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 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. En outre, lorsqu'on a administré du granisétron à la dose IV. 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.

Gastro-intestinal : 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 minimale 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 sulfoconjugaion et de glucuroconjugaion, 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 1100 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 du 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'alanineaminotransférase (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 du chlorhydrate de granisétron 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 (5000 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 (2500 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 (5000 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 (10000 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 1800 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 35000 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 anticancer chemotherapy. *TiPS* 1988;9:334-341.
2. Andrews PLR, Hawthorn JA. The neurophysiology of vomiting. *Balliere's Clin Gastroenterol* 1988;2(1): 141-168.
3. Bermudez J, Boyle EA, Miner WD, et al. The antiemetic potential of the 5-hydroxytryptamine receptor antagonist BRL 43694. *Br J Cancer* 1988;58:644-650.
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 tumour-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):1018-1022
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. Abstract presented at ECCO 7, Jerusalem 1993
11. Hacking A. Oral granisetron – simple and effective: A preliminary report. *Eur J Cancer* 1992;28A(1):S28-S32.
12. Bleiberg HH-1 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):579-584

14. Gralla, R.J. 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): 1568-1573.
15. 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):754-760.
16. Mayron, D et al. Stability and compatability of granisetron hydrochloride in IV solutions and oral liquids and during simulated Y-site injection with selected drugs. *Am J Health-Syst Pharm* 1996;Vol 53 :294-304.
17. Hoffmann-La Roche Limited, Mississauga, (ON), Canada, KYTRIL Monographie de Produit (Comprimés et Injection), Numéro de contrôle de la présentation: 129213; Date de révision: 29 octobre, 2009.
18. Hoffmann-La Roche Limited, Mississauga, (ON), Canada, KYTRIL Monographie de Produit (Comprimés), Numéro de contrôle de la présentation: 172914; Date de révision: 6 juin, 2014.
19. Omega Laboratories Ltd, Montréal, (QC), Canada, Granisetron Hydrochloride Injection, Monographie de Produit, Numéro de contrôle de la présentation: 163080; Date de révision: 29 octobre, 2013.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ

Sans agent de conservation

Solution pour injection

1 mg/mL de granisétron (sous forme de chlorhydrate de granisétron)
ampoules de 1 mL et 3 mL
STÉRILE

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ 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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ appartient à une classe de médicaments appelés antiémétiques et doit être prescrit par un médecin.

Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ a pour but de prévenir les nausées (les maux de cœur) et les vomissements qui peuvent survenir après une chimiothérapie anticancéreuse.

Effets de ce médicament :

On croit que les chimiothérapies anticancéreuses entraînent la sécrétion de sérotonine, substance naturelle du corps humain. La sérotonine peut provoquer la nausée et les vomissements. Le granisétron, c'est-à-dire l'ingrédient actif de Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ, 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 un des ingrédients de Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ.
- Ne prenez pas ce médicament si vous prenez de l'apomorphine.

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de granisétron

Ingrédients non médicamenteux :

Acide citrique (monohydraté) 0,2 %, chlorure de sodium 0,9 %, de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Formes posologiques :

Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ est offert en ampoules de 1 mL, dans des boîtes de 10 et en ampoules de 3 mL, dans des boîtes de 10.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ si :

- vous êtes allergique à un antiémétique semblable, comme le métylate de dolasétron ou l'ondansétron;
- 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.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut survenir si vous prenez Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ 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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ 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.

Dose adulte habituelle :

Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ vous sera administré par le personnel de l'hôpital avant et/ou après votre traitement.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ: maux de tête, constipation, faiblesse, somnolence, diarrhée ou douleurs abdominales. Si vous recevez Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ, 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.

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			✓

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	
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 •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 Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver Injection de chlorhydrate de granisétron SDZ sans agent de conservation entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière.

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

Nous vous encourageons à signaler tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits. En tant que consommateur, vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens.

3 façons de signaler :

- En ligne à [MedEffet®](#);
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada, Indice postal 0701E
 - Ottawa (Ontario)
 - K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de [MedEffet®](#).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le promoteur, Sandoz Canada Inc., au :

1-800-361-3062

ou par requête écrite à :
 145 Jules-Léger
 Boucherville, (QC), Canada
 J4B 7K8

Feuillet aux patients aussi disponible sur www.sandoz.ca

Le présent feuillet a été préparé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 23 octobre 2014