

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **NAT-GRANISETRON**

Chlorhydrate de Granisétron en Comprimés, USP

1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate de granisétron)

Antiémétique
(Antagoniste du récepteur 5-HT₃)

Natco Pharma (Canada) Inc.
2550 Argentia Road, Suite 116
Mississauga, Ontario
L5N 5R1

Date de rédaction :
19 février 2016

Numéro de contrôle : 169676

Table des matières

PARTIE 1: RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE	11
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES.....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	19
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	26

Pr^{NAT} -GRANISÉTRON

Chlorhydrate de Granisétron en Comprimés, USP

1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate de granisétron)

PARTIE 1 : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Ingrédients non médicinaux
Comprimé	Comprimés / 1 mg	Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, hypromellose, glucolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 80, et dioxyde de titane. CONTIENT DU LACTOSE

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

NAT-GRANISETRON (chlorhydrate de granisétron) est indiqué pour:

Adultes

- La prévention des nausées et des vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses émétisantes, y compris une dose élevée de cisplatine ;
- La prévention des nausées et des vomissements associés à la radiation, y compris l'irradiation corporelle totale et l'irradiation abdominale fractionnée.

Personnes âgées (>65 ans)

Nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse et à une exposition aux radiations

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron semblent être analogues à celles observées chez des adultes plus jeunes (lire MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron n'ont pas été étudiées suffisamment chez les enfants ou chez les adolescents âgés de moins de 18 ans et il n'est donc pas indiqué pour cette population (lire MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

- NAT-GRANISETRON (chlorhydrate de granisétron) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à un composant de ses ingrédients. Pour obtenir une liste complète, consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement contenue dans la monographie du produit.

- L'administration simultanée de NAT-GRANISETRON et de l'apomorphine est contre-indiquée sur la foi de rapports d'hypotension artérielle profonde et la perte de conscience lorsque l'apomorphine a été administrée avec un autre antagoniste 5-HT₃.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

Le chlorhydrate de granisétron a été associé à une fréquence accrue de tumeurs hépatocellulaires dans des études sur la cancérogénicité effectuée sur les rongeurs à des doses supérieures à celles recommandées chez l'humain. Bien que l'importance clinique de cette observation ne soit pas déterminée, l'emploi de ce médicament doit se limiter au traitement des nausées et des vomissements chez les patients qui doivent recevoir une chimiothérapie anticancéreuse émétisante. La posologie recommandée de NAT-GRANISETRON ne doit pas être dépassée.

Granisétron a été administré aux rats dans l'alimentation dans une étude de 24 mois sur la cancérogénicité. 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 le cadre d'une autre étude de 24 mois sur la cancérogénicité, le granisétron a été administré aux souris dans l'alimentation aux doses de 1, 5, et 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 à des doses de 50 mg/kg/par jour. On n'a observé aucune augmentation statistiquement significative des tumeurs du foie chez les souris à une dose de 5 mg/kg/par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Cardiovasculaire

Comme pour d'autres antagonistes 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. Cependant, chez les patient's présentant des arythmies préexistantes ou des anomalies de la conduction cardiaque, cela pourrait entraîner des conséquences cliniques. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence chez les patient's souffrant de comorbidité cardiaques, sous chimiothérapie cardio-toxic et/ou présentant des anomalies électrolytiques concomitantes. Lire également INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées après la commercialisation.

Gastro-intestinal

NAT-GRANISETRON n'est pas un médicament qui stimule le péristaltisme gastrique ou intestinal. Il ne doit pas être utilisé à la place de la succion nasogastrique. L'utilisation de NAT-GRANISETRON chez les patients présentant des nausées et des vomissements consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse peut masquer un iléus évolutif et/ou une distension gastrique. Les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration de NAT-GRANISETRON.

Sensibilité/Résistance

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

On recommande que les comprimés pelliculés de NAT-GRANISETRON ne soient pas pris par des patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose.

Manifestations du syndrome sérotoninergique/syndrome malin des neuroleptiques

Des cas de syndrome sérotoninergique menaçant le pronostic vital ont été signalés aux antiémétiques des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris le chlorhydrate de granisétron, notamment lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments sérotoninergiques et/ou neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure les modifications de l'état mental (par exemple, agitations, hallucinations, coma), l'instabilité autonome (par exemple, tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), les aberrations neuromusculaires (par exemple, hyperréflexie, incoordination) et/ou les symptômes gastro-intestinaux (par exemple, nausée, vomissement, diarrhée). Puisque ce syndrome peut entraîner des conditions mettant potentiellement la vie en danger, le traitement doit être suspendu si de tels cas se produisent et le traitement symptomatique de soutien doit être amorcé. Si le traitement concomitant par NAT-GRANISETRON et un médicament qui affecte le système de neurotransmission sérotoninergique est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose (lire INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations spéciales

Femmes enceintes: L'utilisation du chlorhydrate de granisétron chez les femmes enceintes n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée. Des études de reproduction effectuées chez les rates gravides recevant le granisétron par voie intraveineuse à des doses allant jusqu'à 9 mg/kg/par jour et les lapines gravides recevant par voie intraveineuse des doses allant jusqu'à 3 mg/kg/par jour n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets nocifs pour le fœtus causés par le granisétron (lire TOXICOLOGIE, Reproduction).

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le granisétron est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement avec NAT-GRANISETRON.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron n'ont pas été étudiées suffisamment chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans (lire INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 65 ans):

Lors des essais cliniques, 713 patients âgés de 65 ans ou plus ont reçu le chlorhydrate de granisétron par voie intraveineuse et 325 patients âgés de 65 ans ou plus ont reçu le chlorhydrate de granisétron par voie orale, 298 étaient âgés de 65 à 74 ans et 27 étaient âgés de 75 ans ou plus. L'efficacité et l'innocuité de ce médicament n'ont pas paru dépendre de l'âge (lire INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Renseignements pour les patients

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'existe pas de données sur l'incidence du chlorhydrate de granisétron sur l'aptitude à conduire. 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'effets défavorables sur leurs facultés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents signalés par les patients recevant le chlorhydrate de granisétron dans des essais chimiothérapeutiques d'une journée sont : céphalée, asthénie, somnolence, diarrhée, constipation, et douleur abdominale (lire le Tableau 1 pour les pourcentages de patients présentant ces effets). Les seuls deux effets indésirables les plus fréquemment reconnus comme ayant un lien de causalité avec le chlorhydrate de granisétron sont la constipation et les céphalées.

Comme pour d'autres antagonistes 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 (lire MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS cardiovasculaires, MÉDICAMENTEUSES, et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées après la commercialisation).

Effets indésirables des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont réalisés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux dans les essais cliniques pour un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables provenant des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse

Le chlorhydrate de granisétron oral a été administré soit en dose unique ou en dose fractionnée pendant 1, 7, ou 14 jours. Les patients ont reçu la chimiothérapie anticancéreuse qui était principalement composée de traitements à base de cisplatine ou de cyclophosphamide. Les effets indésirables ont été enregistrés pendant plus de sept jours lorsque le chlorhydrate de granisétron a été administré en une seule journée et jusqu'à 28 jours lorsque le chlorhydrate de granisétron a été administré pendant 7 ou 14 jours. En l'absence d'un groupe placebo, il est difficile de juger la relation des effets indésirables observés lors du traitement par le chlorhydrate de granisétron.

Le Tableau 1 donne les fréquences des six effets indésirables les plus couramment signalés chez les patients recevant le chlorhydrate de granisétron par voie orale dans les essais de chimiothérapie d'une journée. Ce tableau n'inclut pas les événements qui sont généralement associés à la chimiothérapie ou à une affection maligne sous-jacente.

Tableau 1 Principaux effets indésirables dans les essais cliniques de chimiothérapie d'une journée

	Pourcentage de patients présentant une manifestation indésirable du chlorhydrate de granisétron (1,0 mg deux fois par jour ou 2,0 mg une fois par jour)
	(n=1322)
Maux de tête	22%
Asthénie	15%
Somnolence	2%
Diarrhée	8%
Constipation	17%
Douleur abdominale	6%

Les seuls deux effets indésirables les plus fréquemment reconnus comme ayant un lien de causalité avec le chlorhydrate de granisétron sont la constipation et les céphalées. Comme pour d'autres médicaments de cette classe, de rares cas de réactions d'hypersensibilité, parfois graves (par exemple anaphylaxie, essoufflement, hypotension, urticaire) ont été signalés.

Nausées et vomissements consécutifs à une exposition aux radiations

Dans des essais cliniques contrôlés, les effets indésirables signalés par des patients recevant le chlorhydrate de granisétron en comprimés et une radiation concomitante étaient similaires à ceux signalés par des patients recevant le chlorhydrate de granisétron en comprimés avant la chimiothérapie. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la diarrhée (25,6%), l'asthénie (22,0%) et la constipation (15,5%). Cependant, les céphalées (7,7%) étaient moins fréquentes pour cette population de patients. Le Tableau 2 répertorie les effets indésirables (>5%) chez les patients qui ont reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés ou placebo.

Tableau 2 Principaux effets indésirables lors des essais cliniques – RINV

	Pourcentage de patients présentant une manifestation indésirable au chlorhydrate de granisétron 1,0 mg deux fois par jour	Pourcentage de patients présentant une manifestation indésirable au Placebo
	(n=134)	(n=128)
Diarrhée	28%	34%
Asthénie	25%	20%
Constipation	19%	5%
Douleur abdominale	11%	9%
Nausée (après 20 fractionnement de la radiation)	11%	9%
Diminution de l'appétit	10%	7%
Douleur	8%	4%
Maux de tête	5%	11%

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (≤1%)

Nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse

Le profil d'innocuité du chlorhydrate de granisétron a été évalué chez 3 269 patients recevant le chlorhydrate de granisétron par voie intraveineuse (2 à 160 mcg/kg) et chez 2 600 patients recevant le chlorhydrate de granisétron par voie orale (0,25 à 20 mg) au cours des essais cliniques d'une journée et de plusieurs jours avec des médicaments anticancéreux émétogènes. Dans les énumérations qui suivent, on a eu recours à une terminologie basée sur le dictionnaire COSTART ou sur une modification de ce dictionnaire pour classer les effets indésirables signalés. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des sujets ayant éprouvé un effet indésirable du type mentionné, au moins une fois pendant leur traitement avec le chlorhydrate de granisétron.

Les effets sont, de plus, classés par appareil ou système et énumérés par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes :

Les effets indésirables **fréquents** sont : survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 sujet sur 100.

Les effets indésirables **peu fréquents** sont survenus : chez moins de 1 sujet sur 100 mais chez au moins 1 sujet sur 1000.

Les effets indésirables **rare**s sont survenus : chez moins de 1 sujet sur 1000.

Plusieurs effets indésirables sont observés chez les patients qui reçoivent une chimiothérapie anticancéreuse. Tous les effets indésirables sont inclus sauf ceux pour lesquels le médicament est peu probablement en cause, ceux signalés en termes trop imprécis pour être informatifs et ceux qui figurent déjà au Tableau 1.

Corps dans son ensemble :	Fréquents : Douleur abdominale Peu fréquents : Élargissement de l'abdomen, frissons, fièvre, malaise Rare : Réaction allergique, douleur thoracique
Appareil cardiovasculaire :	Peu fréquents : Hypertension, hypotension, migraine, syncope, vasodilatation Rare : Arythmie, bradycardie, palpitation, hypotension posturale, tachycardie, arythmie ventriculaire, angine de poitrine et fibrillation auriculaire
Système gastro-intestinal :	Fréquents : Diminution de l'appétit Peu fréquents : 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)], nausée Rare : Hémorragie gastro-intestinale, coma hépatique, iléus, lésion hépatique, méléna, vomissement
Système lymphatique et sanguin :	Rare : Augmentation du temps de coagulation, éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie
Métabolique et nutritionnel :	Peu fréquents : Hypocalcémie Rare : Bilirubinémie, œdème, hyperphosphatémie, hyponatrémie

Système nerveux :	Peu fréquents : Agitation, anxiété, étourdissements, sensations d'être drogué, insomnie, nervosité, paresthésie, tremblements Rare : Coma, dépersonnalisation, convulsion de grand mal, vertige
Système respiratoire :	Peu fréquents : Dyspnée, hoquet Rare : Épistaxis, rhinite, sinusite
Peau et appendices :	Peu fréquents : Prurit, rougeurs, transpiration Rare : Photosensibilité
Recherches spéciales :	Rare : Douleur au point de ponction
Sens spéciaux :	Peu fréquents : Perversion du goût Rare : Vision troublée
Appareil génito-urinaire :	Peu fréquents : Dysurie Rare : incontinence urinaire

Réactions indésirables signalées après la commercialisation

L'expérience d'innocuité après la commercialisation chez plus de 4 millions de patients est conforme aux données d'innocuité d'essais cliniques.

Des cas rares 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 une association temporelle avec le granisétron, la plupart d'entre eux présentant également des facteurs de confusion tels que les médicaments concomitants, les antécédents médicaux, et/ou les facteurs de risque connus. Le rapport avec le granisétron ne peut pas être établi ou exclu ; comme effet unique du médicament ou en association avec d'autres facteurs (lire MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS cardiovasculaires et MÉDICAMENTEUSES).

Comme pour d'autres antagonistes 5-HT₃, des cas du syndrome sérotoninergique (y compris l'altération de l'état mental, le dysfonctionnement autonome et les anomalies neuromusculaires) ont été signalés après l'utilisation concomitante du chlorhydrate de granisétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (consulter MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction pharmacodynamique n'a été trouvée entre les doses uniques de 160 mcg/kg i.v. de granisétron et les doses orales uniques de lorazépam 2,5 mg ou de l'halopéridol 3 mg. Les interactions pharmacocinétiques avec ces médicaments n'ont pas été examinées.

Les caractéristiques pharmacocinétiques d'une dose unique de 40 mcg/kg i.v. de granisétron n'étaient pas sensiblement différentes qu'il soit administré seul ou après 8 jours de traitement par l'inhibiteur d'enzyme hépatique, la cimétidine (200 mg quatre fois par jour).

Granisétron n'induit pas ou n'inhibe pas le médicament du cytochrome P₄₅₀ métabolisant le système d'enzymes.

Comme pour d'autres antagonistes 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. Cependant, chez les patients traités simultanément avec les médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et/ou les arythmogènes, cela peut entraîner des conséquences cliniques.

Syndrome sérotoninergique

Comme pour d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, une condition mettant potentiellement la vie en danger, peut se produire avec le traitement antiémétique d'antagoniste du récepteur 5-HT₃, en particulier avec l'utilisation simultanée d'autres agents qui peuvent affecter le système de neurotransmission sérotoninergique, (y compris les triptans, les SSRI, les SNRI, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine ou l'herbe de Saint-Jean. [*Hypericum perforatum*], et avec les médicaments qui altèrent le métabolisme de la sérotonine (tels que les MAOI, y compris la linézolide [un antibiotique qui est un réversible non sélectif de la MAO], et le bleu de méthylène ; Lire MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, Ajustement posologique et administration

Chimiothérapie émétisante

Adultes : La posologie recommandée de NAT-GRANISETRON administré par voie orale est de 2 mg le jour de la chimiothérapie. Cela peut être administré soit comme une dose unique (2 x 1 mg) une heure avant la chimiothérapie ou comme une dose fractionnée de 1 mg une heure avant la chimiothérapie suivi d'une deuxième dose de 1 mg 12 heures après une chimiothérapie. Le besoin de doses additionnelles au-delà de 24 heures après une chimiothérapie n'a pas été examiné.

Gériatrie : Les données cliniques disponibles suggèrent que les réductions posologiques ne peuvent pas être nécessaires chez cette population de patients (lire INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie : Lire INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Patients atteints d'insuffisance rénale : Les données cliniques disponibles indiquent que les réductions posologiques peuvent ne pas être nécessaires chez cette population de patients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : La clairance de NAT-GRANISETRON est réduite de moitié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La réponse posologique du chlorhydrate de granisétron chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été déterminée.

Radiation (soit Irradiation totale ou irradiation abdominale fractionnée)

Adultes : La posologie recommandée pour adulte de NAT-GRANISETRON administré par voie orale est de 2 mg une fois par jour. Les comprimés de 2 x 1 mg sont pris une heure avant la radiation.

Gériatrie : Les données cliniques disponibles suggèrent que les réductions posologiques ne peuvent pas être nécessaires chez cette population de patients (lire INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie : Lire INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le surdosage de NAT-GRANISETRON (chlorhydrate de granisétron). En cas du surdosage, le traitement symptomatique doit être administré. Le surdosage a été signalé pour les formulations administrées par voie intraveineuse et par voie 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 d'un cas de surdosage présumé, contactez le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le chlorhydrate de granisétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). À la suite d'une exposition à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante, les cellules entérochromaffines de muqueuse libèrent de la sérotonine, qui stimule les récepteurs 5-HT₃ situés en périphérie sur les terminaisons du nerf vague et centralement dans le solitarus du tractus nucleus. L'effet antiémétique du granisétron semble impliquer l'antagonisme de la stimulation provoquée par la sérotonine de l'activité afférente vagale.

Les études sur la liaison des radioligands ont démontré que le chlorhydrate de granisétron a une affinité négligeable pour d'autres récepteurs 5-HT ou pour les sites de liaison des récepteurs de la dopamine D₂.

Pharmacodynamique

Chez les sujets en bonne santé, le chlorhydrate de granisétron n'a produit de changements réguliers ou cliniquement importants de la fréquence du pouls, de la tension artérielle ou d'ECG.

Après une dose unique orale et plusieurs doses orales, le chlorhydrate de granisétron a ralenti le passage du côlon chez les volontaires sains.

Pharmacocinétique

Nausées et vomissements consécutifs à une chimiothérapie anticancéreuse

Injection :

Chez les patients adultes atteints du cancer soumis à une chimiothérapie et chez les volontaires en bonne santé, une perfusion d'une dose unique de 40 mcg/kg de chlorhydrate de granisétron a produit les données pharmacocinétiques moyennes suivantes :

Tableau 3 Les paramètres pharmacocinétiques chez les patients adultes atteints du cancer soumis à une chimiothérapie et chez les volontaires, après une dose unique de 40 mcg/kg d'injection de chlorhydrate de granisétron administrée par voie intraveineuse

	Concentration plasmatique maximale (ng/mL)	Demi-vie plasmatique finale (h)	Aire située sous la courbe (ng•h/mL)	Clairance totale (L/h)
Patients atteints du cancer (N=14) Variation moyenne	63.8* 18.0 à 176	8.95* 0.90 à 31.1	167* 26.0 à 294	25.8* 8.92 à 95.2
Jeunes adultes volontaires 21 à 42 ans (N=20) Variation moyenne	64.3+ 11.2 à 182	4.91+ 0.88 à 15.2	89.7+ 15.6 à 201	51.8+ 11.3 à 176
Volontaires âgés 65 à 81 ans (N=20) Variation moyenne	57.0+ 14.6 à 153	7.69+ 2.65 à 17.7	115+ 37.7 à 240	27.1+ 10.9 à 58.4
*Perfusion de 5 minutes +Perfusion de 3 minutes				

Comprimé :

Chez les volontaires en bonne santé et chez les patients adultes atteints du cancer soumis à une chimiothérapie, l'administration du chlorhydrate de granisétron par voie orale a produit les données pharmacocinétiques moyennes suivantes :

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques (Variation [moyenne]) chez les patients adultes atteints du cancer soumis à une chimiothérapie et chez les volontaires après administration du chlorhydrate de granisétron par voie orale

	Concentration plasmatique maximale (ng/mL)	Demi-vie plasmatique terminale (h)	Aire située sous la courbe (ng•h/mL)	Clairance totale (L/h)
Patients atteints du cancer 1,0 mg, deux fois par jour, pendant 7 jours (n=24)	8.19 [1.97 à 18.4]	N.D.*	54.2 [10.2 à 126]	34.1 [7.94 - 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]
* Indéterminé après administration par voie orale.				

Distribution : Le chlorhydrate de granisétron est largement distribué entre le plasma et les globules rouges avec un volume moyen de distribution d'environ 3 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65%.

Métabolisme : La clairance du granisétron se produit essentiellement par le métabolisme hépatique. Les voies de biotransformation impliquent la N-déméthylation et l'oxydation du noyau aromatique suivi d'une conjugaison.

Excrétion : Chez les volontaires sains, l'excrétion urinaire du chlorhydrate de granisétron inchangé fait en moyenne 12% de la dose administrée pendant 48 heures, alors que le reste de la dose est excrétée sous forme de métabolites, 47% dans l'urine et 34% dans les matières fécales. Le métabolisme du granisétron implique la N-déméthylation et l'oxydation du noyau aromatique suivi d'une conjugaison.

Populations particulières et conditions

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron n'ont pas été étudiées suffisamment chez les enfants ou chez les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Gériatrie : Chez les sujets gériatriques (âge moyen 71 ans) après des doses uniques administrées par voie intraveineuse de 40 mcg/kg, les paramètres pharmacocinétiques étaient dans la plage trouvée pour de jeunes sujets (âge moyen 29 ans). Bien que la demi vie d'élimination ait été prolongée et toute la clairance plasmatique soit réduite dans le groupe de gériatriques relatif aux sujets jeunes, aucune différence notable n'a été déterminée entre les deux groupes en ce qui concerne la concentration plasmatique maximale ou les valeurs de l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps (lire le Tableau 3).

Sexe/Race : Il y avait trop peu de patients de sexe masculin et de race Noire pour évaluer convenablement les écarts d'effet dans l'une ou l'autre population (lire la section ESSAIS CLINIQUES).

Insuffisance hépatique : Une étude pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique résultant de problèmes de foie néo-plastique a révélé que la clairance totale était presque divisée en deux et l'aire moyenne sous les valeurs de la courbe de temps de concentration plasmatique (AUC) était presque doublée par rapport aux patients sans insuffisance hépatique

Insuffisance rénale : Bien que la clairance rénale soit réduite chez les sujets atteints d'insuffisance grave (N=11) par rapport aux volontaires sains (N=12), la clairance plasmatique totale était numériquement plus élevée dans le groupe atteint d'insuffisance rénale (43 L/h) par rapport aux volontaires sains (32 L/h) L'aire moyenne sous les valeurs de courbe de temps de concentration plasmatique était analogue pour les deux groupes de sujets.

Patients atteints d'un cancer : Après une administration intraveineuse, les valeurs moyennes de demi-vie d'élimination terminale sont presque deux fois plus longues que chez les patients atteints d'un cancer comme elles sont chez les volontaires adultes en bonne santé, alors que les valeurs de clairance sont réduites d'environ 50% (lire le Tableau 3). Les données disponibles ne permettent pas une comparaison formelle de la demi-vie d'élimination ou de la clairance entre les volontaires et les patients atteints d'un cancer recevant le chlorhydrate de granisétron administré par voie orale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à la température ambiante (15°-30°C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Comprimé de 1 mg : Chaque comprimé pelliculé de NAT-GRANISETRON est présenté sous forme de comprimé blanc, triangulaire, biconvexe, gravé de l'inscription « 1GN » d'un côté et ayant une surface plane de l'autre, contient du chlorhydrate de granisétron équivalent à granisétron, 1 mg.

Les ingrédients non médicinaux sont : Monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, hypromellose, gluconate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 80, et dioxyde de titane.

Conditionnement

Le NAT-GRANISETRON 1 mg en comprimés est conditionné dans des plaquettes alvéolées de 2 ou 10 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicale

Nom propre : chlorhydrate de granisétron

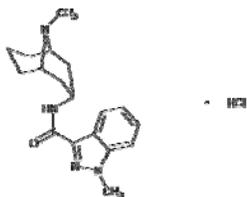
Nom chimique : 1-méthyl-N-(9-méthyl-endo-9-azabicyclo [3.3.1] non-3-yl) -1H- indazole-3-carboxamide, monochlorhydrate.

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Sel chlorhydrate : $C_{18}H_{24}N_4O.HCl$, 348,9 g/mol

Base libre : $C_{18}H_{24}N_4O$, 312,4 g/mol

Formule structurale :



Propriétés psychochimiques : Le chlorhydrate de granisétron est une matière solide de couleur blanche à blanche cassée avec un goût amer. À 20°C, le chlorhydrate de granisétron est aisément soluble dans l'eau et 0,9% de chlorure de sodium. Toutes les méthodes analytiques utilisées pour tester le chlorhydrate de granisétron indiquaient que les lots avaient tous la même forme cristalline et il n'y avait pas de polymorphes supplémentaires. Le pH d'une solution aqueuse de 1% est dans la plage de 4,0 à 6,5. Le point de fusion du chlorhydrate de granisétron est 295-300°C avec une décomposition.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative:

Une étude comparative croisée de disponibilité à dose unique, à jeûne, randomisée avec inversion de traitement, d'une dose de 1 mg (1 x 1) a été effectuée chez 40 volontaires adultes en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du granisétron ont été mesurés et comparés après administration d'une dose orale unique (1 x 1) de NAT-GRANISETRON (chlorhydrate de granisétron) ou de KYTRIL® en comprimés. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques des 33 volontaires inclus dans la comparaison de biodisponibilité est présenté dans le tableau ci-dessous.

Granisétron (Comprimés de 1 x 1 mg) Des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	% du Ratio des moyennes géométriques	90% d'intervalle de confiance
AUC _T (ng.hr/mL)	37.39 45.34 (53.87)	37.38 44.85 (53.56)	100.38	87.00 à 115.83
AUC _I (ng.hr/mL)	40.01 49.21 (56.83)	40.05 48.95 (56.24)	100.23	86.94 à 115.56
C _{max} (ng/mL)	3.75 4.09 (38.32)	3.90 4.10 (30.31)	96.10	88.12 à 104.79
T _{max} § (h)	2.29 (29.82)	2.16 (34.89)		
T _{1/2} § (h)	7.77 (40.69)	8.39 (44.37)		

*Produit de test : NAT-GRANISETRON 1mg par Natco Pharma (Canada) Inc.

† Référence du produit : KYTRIL® 1 mg en comprimé est fabriqué par Roche Laboratories Inc (USA)

§ Exprimé comme moyennes arithmétiques (CV%) uniquement

Nausées et vomissements consécutifs à la chimiothérapie:

Comprimé :

Le chlorhydrate de granisétron administré par voie orale prévient les nausées et les vomissements associés au traitement du cancer émétisant comme illustré par les données d'efficacité en 24 heures de trois études en double aveugle. Le premier essai de doses orales comparées de chlorhydrate de granisétron de 0,25 mg à 2,0 mg deux fois par jour chez 930 patients atteints d'un cancer recevant essentiellement le cyclophosphamide, le carboplatin ou le cisplatine (20 mg/m² à 50 mg/m²) comme agents chimiothérapeutiques. Le Tableau 5 récapitule les résultats de cette étude. La dose de 1,0 mg deux fois par jour de chlorhydrate de granisétron administré par voie orale a été s'avérée procurer l'avantage thérapeutique le plus élevé.

Tableau 5 Prévention des nausées et des vomissements 24 heures après la chimiothérapie1 - Pourcentages des patients

Mesures d'efficacité	Dose orale de chlorhydrate de granisétron			
	0,25 mg deux fois par jour (n=229) %	0,5 mg Deux fois par jour (n=235) %	1,0 mg deux fois par jour (n=233) %	2.0 mg Deux fois par jour (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 (20mg/m ² à 50 mg/m ²), de la dacarbazine, de la doxorubicine et de l'épirubicine.				
2 Pas de vomissements, pas de nausées modérées ou sévères, aucun médicament de secours, et n'a pas été retiré/suspendu pendant la période de traitement.				
* Statistiquement significatif (p<0,01) contre 0,25 mg deux fois par jour				
+ Statistiquement significatif (p<0,01) contre 0,5 mg deux fois par jour				

Un deuxième essai randomisé à double aveugle a comparé le chlorhydrate de granisétron 1,0 mg administré par voie orale, deux fois par jour, le chlorhydrate de granisétron plus le dexaméthasone et la métoclopramide plus la dexaméthasone chez 357 patients recevant la cisplatine (dose moyenne > 80 mg/m²). Le taux de réponse complète du traitement avec le chlorhydrate de granisétron plus la dexaméthasone était sensiblement meilleur que celui du traitement avec le chlorhydrate de granisétron seul, ou celui du traitement avec la métoclopramide en association avec la dexaméthasone. Le Tableau 6 récapitule les résultats de cette étude.

Tableau 6 Prévention de nausées et de vomissements 24 heures après l'administration d'une dose élevée du traitement par la cisplatine (Pourcentage de patients)

Mesures d'efficacité	Traitement antiémétique		
	Chlorhydrate de granisétron 1,0 mg administré par voie orale deux fois par jour	Chlorhydrate de granisétron 1,0 mg administré par voie orale deux fois par jour en association avec du dexaméthasone 12 mg IV	Métoclopramide 7 mg/kg IV plus Dexaméthasone 12 mg IV
	(n=119) %	(n=117) %	(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 modérées ou poussées, aucun médicament de secours, et aucun(e) retrait/suspension au cours du traitement.			
* Statistiquement significatif (p<0,05) contre le chlorhydrate de granisétron seul administré par voie orale et contre la métoclopramide plus la dexaméthasone.			

La troisième étude comparait les schémas posologiques d'une fois par jour contre ceux de deux fois par jour avec 2 mg/par jour de granisétron administré par voie orale chez 700 patients. Environ 50% de

patients qui ont reçu 2 mg de granisétron par jour administrés soit en dose unique (n = 344) ou en doses fractionnées (n = 356), étaient exempts d'épisodes émétiques et de nausées ne nécessitaient pas de traitement antiémétique de secours 24 heures après la chimiothérapie.

L'efficacité continue du granisétron en comprimés 2 mg une fois par jour ou 1 mg deux fois par jour, administré le jour de la chimiothérapie uniquement, n'a pas été examinée au-delà de 24 heures après une chimiothérapie. On ne sait pas si les doses supplémentaires confèrent une efficacité au-delà de 24 heures.

Aucune étude contrôlée n'a été menée pour comparer l'efficacité antiémétique des comprimés de granisétron et d'injections de granisétron aux doses thérapeutiques recommandées.

Nausées et vomissements consécutifs à une exposition aux radiations :

Comprimé :

Le chlorhydrate de granisétron administré par voie orale prévient les nausées et les vomissements associés à une irradiation corporelle totale et à la radiation abdominale fractionnée.

Irradiation corporelle totale :

Dans une étude randomisée à double aveugle, 18 patients recevant le chlorhydrate de granisétron en comprimés, 2 mg par jour, ont expérimenté une protection antiémétique sensiblement plus grande pour les patients recevant une irradiation corporelle totale par rapport aux patients dans un groupe témoin négatif historique qui ont reçu les antiémétiques conventionnels (antagoniste non-5-HT3). L'irradiation corporelle totale consistait en 11 fractions de 120 cGy administrés pendant 4 jours, avec 3 fractions chacun des 3 premiers jours, et deux fractions le quatrième jour. Huit des 18 patients ont reçu toutes les 11 fractions d'irradiation corporelle totale. Le chlorhydrate de granisétron en comprimés a été administré une heure avant la première fraction d'irradiation de chaque jour.

Vingt-deux pour cent (22%) de patients traités avec le chlorhydrate de granisétron en comprimés au cours de toute la période d'administration de 4 jours n'ont pas souffert de vomissements ou n'ont pas reçu les antiémétiques, par rapport à 0% de patients dans le groupe témoin négatif historique (n=90) ($p < 0,01$). Les patients qui ont reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés ont également souffert de quelques épisodes émétiques importantes au cours du premier jour de la radiation et au cours des quatre jours de traitement, par rapport aux patients dans le groupe témoin négatif historique. Le délai moyen au premier épisode émétique était de 36 heures pour les patients qui ont reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés.

Radiation abdominale fractionnée :

L'efficacité du chlorhydrate de granisétron, 2 mg par jour, a été évaluée dans un essai randomisé à double aveugle et contrôlé par placebo de 260 patients. Le chlorhydrate de granisétron en comprimés a été administré 1 heure avant le radiation, composé de jusqu'à 20 fractions par jour de 180 à 300 cGy chacune. Les exceptions étaient les patients atteints d'une séminome ou ceux recevant l'irradiation totale de l'abdomen, qui avaient initialement reçu 150 cGy par fraction. La radiation a été administrée à la partie supérieure de l'abdomen dont la dimension de champ est d'au moins 100 cm².

Les patients traités avec le chlorhydrate de granisétron en comprimés (n=134) ont passé sensiblement plus de temps au premier épisode du vomissement (35 contre. 9 jours, $p < 0,001$) par rapport aux patients qui ont reçu le placebo (n=126). Dans l'ensemble, 58% des patients qui ont reçu le chlorhydrate de granisétron n'ont pas vomi par rapport à 42% de patients qui ont reçu un placebo ($p = 0,0047$).

Les patients traités avec le chlorhydrate de granisétron en comprimés ont également passé sensiblement plus de temps au premier épisode de nausée (11 contre 1 jour, $p < 0,001$), par rapport aux patients ayant reçu un placebo. Dans l'ensemble, 31% des patients qui ont reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés et 17% de patients qui ont reçu un placebo n'avaient pas de nausées ($p = 0,0042$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les études sur la liaison des radioligands ont été menées sur la préparation de membranes de cerveau de rat et de cochon d'Inde. Granisétron semble posséder une grande spécificité pour le récepteur 5-HT₃, tout en présentant l'affinité négligeable pour d'autres sous-types du récepteur (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT_{1C}) ou α_1 , α_2 , ou les β -adrénorécepteurs; dopamine-D₂, histamine-H₁, benzodiazépine, picrotoxine, ou les sites de liaison d'opioïdes.

Les effets antagonistes du granisétron ont été démontrés dans trois modèles d'activités dépendantes du récepteur 5-HT₃, comme répertoriés ci-dessous :

- 1) Bradycardie transitoire (le réflexe de Von Bezold-Jarisch) après une injection intraveineuse de 5-HT chez les rats anesthésiés ($IC_{50} = 0,7$ mcg/kg).
- 2) 5-HT-a provoqué les contractions de l'iléon isolé du cochon d'Inde ($pA_2 = 8,1$).
- 3) La tachycardie après une injection 5-HT dans les artères carotides du lapin a isolé le cœur ($pA_2 = 10,7$).

Deux métabolites du granisétron (métabolite hydroxy-7 et métabolite déméthyle) ont entravé le réflexe de Von Bezold-Jarisch chez les rats anesthésiés avec des concentrations analogues à celles du composé d'origine. Cependant, les concentrations plasmatiques faibles de ces métabolites par rapport au composé d'origine suggèrent qu'ils ne sont pas susceptibles de jouer un rôle important après administration du granisétron.

Le granisétron s'est avéré efficace aussi bien pour la prophylaxie que pour le traitement de vomissements induits chez le furet par le cisplatine, doxorubicine + cyclophosphamide, ou irradiation-X. L'efficacité antiémétique maximale chez les furets semblait être atteinte à une dose de 0,5 mg/kg i.v. administrée 15 minutes avant une chimiothérapie ou une radiothérapie. Par ailleurs, lorsqu'une dose de 0,5 mg/kg i.v. de granisétron a été administrée au cours de vomissements survenant 90 minutes après le traitement par la cisplatine, l'arrêt des vomissements a été observé entre 5 à 30 secondes après l'injection.

Le granisétron était cependant, inefficace comme antiémétique chez un modèle canin de vomissements provoqués par l'apomorphine et un modèle de furet de vomissements provoqués par la morphine suggérant que la dopamine D₂ et l'antagonisme de récepteurs d'opioïdes ne sont pas des composants de son mécanisme d'action.

À part certaines inhibitions d'activités locomotrices chez les souris à des doses de 10 mcg/kg s.c. et chez les rats à des doses de 1 à 5 mg/kg s.c., le granisétron n'avait pas d'effets sur le système nerveux central chez les modèles étudiés. À des doses cumulatives allant jusqu'à 4,3 mg/kg i.v. administrées pendant 2 heures, le granisétron n'avait aucun effet sur la tension artérielle basique ou sur le rythme cardiaque chez les rats mâles conscients. Chez le chien anesthésié, cependant, le granisétron s'est avéré réduire la tension artérielle, le rythme cardiaque et la contractilité myocardique d'une manière proportionnelle à la dose sur une plage posologique de 1 à 3 mg/kg.

Gastro-intestinal : Le granisétron (0,1 – 1,0 mg/kg s.c.) était associé à la réduction de la production de boulettes fécales chez les souris conscientes, suggérant un effet de constipation.

Reproducteur : Le granisétron inhibait les contractions provoquées par 5-HT de l'utérus des rats non gravides *in vitro* avec un IC₅₀ de 5,9 mcM.

Pharmacocinétiques précliniques :

La pharmacocinétique et l'ADME du granisétron ont fait l'objet de plusieurs études chez les rats et les chiens, les principales espèces utilisées dans des études de toxicologie non cliniques. Les informations ont également été obtenues sur la souris (utilisée pour l'évaluation de la cancérogénicité), le lapin (évaluation de la tératologie) et le furet (efficacité pharmacologique).

Chez le rat et le chien après la dose intraveineuse, le granisétron est diffusé librement entre le plasma et les globules rouges. La fixation aux protéines plasmatiques chez les rats et les chiens était modérée, 57% et 45%, respectivement. Un volume de distribution équivalent approximativement à 3 L/kg chez les deux espèces reflétait l'absorption tissulaire importante de tissu prévue d'une amine lipophile. Chez le rat, la faible excrétion du granisétron dans l'urine (approximativement une dose de 2%) et une clairance plasmatique totale (3,7 L/h/kg) analogue au débit sanguin hépatique ont classé le granisétron comme un médicament abondamment extrait dont la clairance était le limiteur de débit. Chez le chien, la valeur de clairance plasmatique (2,6 L/h/kg) et la faible excrétion urinaire (dose de 2-4%) ont classé l'extraction du granisétron de moyen à élevé dans cette espèce. Dans les deux espèces, les demi-vies plasmatiques relativement courtes ont été observées (environ 0,7 heures) et la cinétique linéaire a été indiquée par les augmentations proportionnelles de l'AUC plasmatique avec la dose de granisétron. Comme prévu, on n'a observé aucune accumulation sur les doses quotidiennes répétées.

Une absorption complète du granisétron- ¹⁴C à partir du tube digestif a été observée chez les rats, les chiens, les souris et les lapins. Cependant, la biodisponibilité orale a été fortement réduite par le grand effet de premier passage résultant d'une extraction hépatique élevée. Ainsi chez les rats, la biodisponibilité du granisétron a été évaluée à 0,2% de la dose après une dose orale de 5 mg/kg, alors que chez les chiens la biodisponibilité orale était plus élevée (environ 17% à 0,25 et 15 mg/kg p.o.) reflétant une extraction hépatique plus faible. Chez les deux espèces, la biodisponibilité a augmenté aux niveaux posologiques élevés utilisés dans les études de toxicologie (rat : environ 10% de biodisponibilité à 100 mg/kg p.o. ; chiens : environ 80% à 10 mg/kg p.o.), puisque la production accrue de médicaments a partiellement saturé l'effet de premier passage.

Le matériel connexe au granisétron (radioactivité) était distribué rapidement et largement aux tissus après des doses intraveineuses ou orales de granisétron- ¹⁴C administrées aux rats. L'autoradiographie du corps entier et la mesure directe ont révélé des concentrations relativement élevées dans les organes excréteurs, le foie et le rein, et les concentrations faibles dans le sang et les tissus du cerveau. Le temps d'absorption d'élimination de tissus était analogue à celui du sang. La radioactivité était facilement éliminée, de telle sorte que seulement 1% restait dans les tissus à 24 heures, bien que d'infimes quantités étaient éliminées plus lentement. Comme beaucoup de médicaments aminiques, de petites quantités ont été absorbées par les tissus contenant de la mélanine chez les animaux pigmentés et libérées lentement. Sur les doses intraveineuses répétées quotidiennement, l'accumulation minimale de la radioactivité a été observée dans le sang et les tissus.

Granisétron a été intensivement métabolisé, entraînant une faible excrétion de médicaments inchangés dans l'urine et les matières fécales. Les métabolites présents chez les souris, les rats, les lapins, les chiens et les furets ont révélé que des processus métaboliques analogues (oxydation aux groupes N-

méthyles, l'oxydation dans l'anneau benzénoïdique suivi de la conjugaison en sulfates et en glucuronides, et une combinaison de ces derniers) ont été utilisés dans toutes les espèces. Cependant, les différences quantitatives entre les espèces ont été observées. Notamment, 5-hydroxylation était plus élevée que 7-hydroxylation chez les rats, les souris et les lapins, alors que l'inverse était vrai pour les chiens et les furets. L'excrétion du granisétron seul était faible (pas plus de 13%) chez toutes les espèces étudiées. L'excrétion du granisétron dans les matières fécales représentait moins de 3% de la dose. Les métabolites du granisétron étaient facilement excrétés à la fois dans l'urine et les matières fécales des souris, des rats, des lapins, des chiens et des furets. Après administration de ¹⁴C - granisétron, l'excrétion urinaire de la radioactivité chez les rats et les chiens s'élevait à environ 40% de la dose, indépendamment de la voie d'administration, et le reste était excrété dans les matières fécales. Chez les souris et les lapins, la voie urinaire représentait environ 60% de la dose, et chez les furets environ 20% de la dose. La majorité d'excrétion urinaire s'est produite dans les premières 24 heures après administration de la dose.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë du granisétron résulte essentiellement de la stimulation du SNC. Les valeurs LD₅₀ par la voie intraveineuse sont dans la plage de 14 à 25 mg/kg chez les rats et les souris.

Le LD₅₀ par voie intraveineuse du chlorhydrate de granisétron chez les souris est de 17 mg/kg chez les mâles et de 25 mg/kg chez les femelles. Chez les rats il est de 14 mg/kg chez les mâles et 16 mg/kg chez les femelles. Le LD₅₀ par voie orale est de 350 mg/kg chez les souris mâles et femelles. Il est de 350 mg/kg chez les rats mâles et de 1100 mg/kg chez les rats femelles.

Toxicité à long terme :

Études de toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë du granisétron a été étudiée chez le rat et le chien ; les deux espèces conviennent pour l'évaluation de l'innocuité du chlorhydrate de granisétron pour des raisons d'ordre pharmacocinétiques et métaboliques. Dans les études portant sur l'administration par voie intraveineuse allant jusqu'à 3 mois chez le rat, les signes de la stimulation aiguë du SNC étaient les doses se limitant à 9 mg/kg/par jour. L'examen histopathologique a démontré une augmentation de la teneur en graisse du foie chez la plupart de femelles à 6 mg/kg/par jour après 13 semaines de traitement mais pas à la suite de 4 semaines supplémentaires sans dose. Chez le chien, les études portant sur l'administration par voie intraveineuse allant jusqu'à 3 mois ont entraîné des convulsions à des doses presque létales, (3 mg/kg/par jour). Des augmentations de l'activité de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT) ont été observées chez certains animaux à 3 mg/kg/par jour mais il n'y avait pas de résultats histopathologiques pour indiquer la toxicité de l'organe cible à ce niveau. À la suite d'un traitement de 3 mois, le seuil de toxicité d'administration par voie intraveineuse chez les deux espèces était de 0,5 mg/kg/par jour, représentant un facteur d'environ 3 sur la dose clinique maximale quotidienne prévue du chlorhydrate de granisétron.

Études de toxicité chroniques

Granisétron a été administré dans des études à doses répétées par voie orale allant jusqu'à 12 mois chez le rat et le chien.

Dans les études effectuées sur les rats de 6 et 12 mois, il y avait des changements des enzymes plasmatiques associées à la fonction hépatique, cependant, aucun de ces changements n'était visible dans les sous-groupes d'animaux recevant la dose élevée constante pendant une période sans administration de dose après le traitement. Des augmentations associées à la dose du poids du foie ont également été observées chez les rats recevant le granisétron pendant une période de 52 semaines, dans le régime alimentaire ; de telles augmentations se sont produites chez les mâles ayant reçu une dose de 25 mg/kg/par jour et plus.

L'analyse morphométrique a confirmé qu'il y avait un nombre plus élevé d'hépatocytes par point d'unité à doses élevées, indiquant que le poids accru du foie était associé à l'hyperplasie hépatocyte. Il n'y avait aucun signe d'hyperplasie à une dose de 5 mg/kg/par jour. Bien qu'il y avait une augmentation de l'incidence des rats avec des foyers ou des points de changement acidophile et/ou de basophiles d'hépatocytes dans les groupes recevant la dose intermédiaire et élevée, la quantification morphométrique précise de la quantité de foie occupée par les foyers a démontré que les augmentations par rapport aux préventions étaient confinées à la dose élevée. Ces résultats définissent clairement 5 mg/kg/par jour comme étant une dose sans effet, à laquelle le médicament ne provoque pas la production de foyers hépatiques ou ne provoque pas l'hyperplasie. L'analyse morphométrique a également montré que, à la dose élevée, la quantité de foie occupée par les foyers a régressé après interruption du traitement.

Dans une étude de 6 mois chez le chien, il y avait une tendance vers une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALT) et de la lactate déshydrogénase (LDH) à la dose élevée de 10 mg/kg/par jour, bien que les changements histopathologiques n'ont pas été observés. Les signes physiques à la dose élevée au début du traitement comportaient la proéminence de la membrane nictitante, les matières fécales décolorées noires ou foncées et, chez les mâles, une augmentation de l'incidence des matières fécales lâchées. Les vomissements et les convulsions cloniques isolées ont également été observés. Un mâle recevant une dose élevée est mort le 181e jour n'ayant montré aucun signe antérieur de mauvaise santé ; la cause du décès n'a pas pu être établie. Il n'y avait aucun effet toxique à la dose intermédiaire de 1,5 mg/kg/par jour.

Dans une étude de 12 mois chez le chien, la dose élevée (5 mg/kg/par jour) n'a produit aucun effet du SNC et il n'y a pas eu de changement d'enzymes plasmatiques indicatives de la fonction hépatique altérée ou les résultats histopathologiques associés au traitement à cette dose.

Études sur la carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, les souris ont été traitées par voie orale avec du granisétron 1,5 ou 50 mg/kg/par jour. Il y avait une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles ayant reçu une dose de 50 mg/kg/par jour (5.000 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse). Aucune augmentation des tumeurs hépatiques n'a été observée chez les souris à une dose de 5 mg/kg/par jour (500 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse).

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, les rats ont été traités par voie orale avec le granisétron 1,5 ou 50 mg/kg/par jour. En raison des manifestations de la toxicité, la dose de 50 mg/kg a été réduite à 25 mg/kg/par jour (2.500 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse) à partir de la 59e semaine du traitement en avant. Il y avait une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires chez les mâles ayant reçu une dose de 5 mg/kg/par jour (500 fois la dose humaine recommandée administrée par voie

intraveineuse) et plus, et chez les femelles ayant reçu une dose de 50 mg/kg/par jour (5.000 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse). Aucune augmentation des tumeurs hépatiques n'a été observée chez les rats à une dose de 1 mg/kg/par jour (100 fois la dose humaine recommandée, administrée par voie intraveineuse) chez les mâles et 5 mg/kg/par jour (500 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse) chez les femelles.

Les preuves expérimentales chez les rats démontrent que le granisétron présente les caractéristiques d'un promoteur des tumeurs hépatiques avec une dose claire à effet nul de 1 mg/kg (100 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse). Le mécanisme probable de cet effet est l'hyperplasie de cellules hépatiques prolongées. Dans une étude dans laquelle les rats ont été traités pendant 12 mois avec 100 mg/kg/par jour (10.000 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse), les effets favorables observés étaient réversibles après l'interruption du traitement. Par ailleurs, il n'y avait aucun effet indésirable sur le foie des chiens traités pendant 12 mois avec le granisétron, 5 mg/kg/par jour (500 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse).

Études sur la mutagénicité

Les effets du granisétron ont été examinés dans une batterie de sept tests de mutagénèse, y compris une recherche sur la dégradation de l'ADN dans les hépatocytes du rat. Granisétron n'a pas provoqué une mutation génétique dans des essais bactériologiques de Ames dans les *Salmonelles* et le *E. coli* ou dans le cadre d'un test sur des cellules de lymphome de souris. Aucune preuve des lésions chromosomiques n'a été observée dans les lymphocytes humains *in vitro* ou dans un test du micronoyau chez la souris aux doses allant jusqu'à 1800 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse. Cependant, le granisétron a été associé à une augmentation significative du nombre de cellules polyploïdes dans un test d'aberration chromosomique mené *in vitro* sur des lymphocytes humains. Il n'y avait aucune preuve des dommages et de la réparation de l'ADN dans les essais sur la synthèse d'ADN non programmée (UDS) dans les hépatocytes du rat *in vitro* (ou *in vivo* aux doses allant jusqu'à 35 000 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse). Il y avait une augmentation apparente d'UDS dans les cellules HeLa exposées au granisétron *in vitro* lorsque la synthèse d'ADN a été mesurée par le comptage par scintillation de la thymidine radioactive incorporée. Cependant, lorsque cet essai a été répété en utilisant une méthodologie autoradiographique plus définitive et un examen microscopique des cellules HeLa, l'essai était négatif pour UDS. Il est probable que l'UDS apparent dans l'étude initiale était, en fait, une réflexion de la synthèse d'ADN dans les cellules subissant la division normale.

Reproduction

Dans une étude sur la reproduction et la fertilité chez les rats, le granisétron aux doses sous-cutanées allant jusqu'à 6 mg/kg/par jour (600 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse) n'a eu aucun effet sur la fertilité masculine ou femelle.

Aux niveaux de doses qui ont produit la toxicité maternelle, le granisétron administré par voie intraveineuse [allant jusqu'à 9 mg/kg/par jour (900 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse) chez les rats, et allant jusqu'à 3 mg/kg/par jour (300 fois la dose humaine recommandée administrée par voie intraveineuse) chez les lapins] n'a occasionné aucun effet indésirable sur l'évolution et l'issue des gestations. Un manque d'effet analogue était évident dans des études périnatales et postnatales et dans des études sur la reproduction générale, chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer 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 anti-emetic potential of the 5-hydroxytryptamine₃ 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 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):1018-1022
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 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. 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):1568-1573
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- 760
17. Mayron, D et al. Stability and compatability of granisetron hydrochloride in I.V. solutions and oral liquids and during simulated Y-site injection with selected drugs. Am J Health-Syst Pharm 1996;Vol 53:294-304.
18. Monographie Du Produit KYTRIL® (chlorhydrate de granisétron en comprimés). Antiémétique (antagoniste du récepteur 5-HT₃): Hoffmann-La Roche Limited. Date de révision: 6 juin 2014. Numéro de contrôle: 172914.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr^{NAT-GRANISETRON}

**Chlorhydrate de granisétron en comprimés
Granisétron 1 mg (sous forme de chlorhydrate de
granisétron)**

Ce dépliant est la partie III d'une « Monographie du Produit » en trois parties publiées, au moment où le NAT-GRANISETRON a été autorisé à être commercialisé au Canada, est conçu spécialement à l'intention des consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé, il ne vous donnera pas tous les renseignements relatifs au NAT-GRANISETRON. Pour toutes les éventuelles questions relatives au médicament, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Quelle est l'utilité de ce médicament :

NAT-GRANISETRON fait partie d'un groupe appelé les antiémétiques et il ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale de votre médecin.

NAT-GRANISETRON vise à prévenir la nausée (se sentir malade) et le vomissement qui pourraient survenir à la suite de la chimiothérapie ou de la radiothérapie du cancer.

Comment agit-il ?

Les chimiothérapies et les radiothérapies contre les cancers entraîneraient la libération de la sérotonine, une substance naturelle dans le corps. La sérotonine peut provoquer les nausées et les vomissements. Granisétron, le principe actif dans NAT-GRANISETRON en comprimés, bloque l'action de la sérotonine et contribue à prévenir les nausées et les vomissements.

Circonstance où il est déconseillé de prendre NAT-GRANISETRON :

- Vous ne devez pas prendre NAT-GRANISETRON si vous êtes allergique au granisétron ou à l'un des ingrédients du médicament.
- Si vous prenez l'apomorphine.

Quel est l'ingrédient médicinal ?

chlorhydrate de granisétron

Quels sont les ingrédients non-médicinaux ?

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline, hypromellose, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol 4000, polysorbate 80 et dioxyde de titane.

Quelles sont les formes posologiques de NAT-GRANISETRON ?

NAT-GRANISETRON en comprimés est fourni sous forme de comprimés de 1 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre NAT-GRANISETRON dans les cas suivants :

- Vous êtes allergiques aux antiémétiques analogues telles que la mésylate de dolasétron (Anzemet[®]) ou ondansétron (Zofran[®]).
- Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir ou si vous allaitez.
- Vous avez des problèmes hépatiques.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques.
- Vous avez une intolérance au galactose, une carence en lactase (intolérance au lactose) ou en glucose, des problèmes liés à l'absorption du glucose, puisque NAT-GRANISETRON contient du lactose, qui est un type de sucre.
- Vous avez été informé par un médecin que vous avez une occlusion intestinale ou si vous souffrez de constipation grave, vous ressentez la douleur ou le gonflement dans votre estomac.
- Vous prenez d'autres médicaments, y compris les médicaments que vous pouvez acheter sans prescription et les produits à base d'herbes médicinales.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare mais potentiellement fatale qui peut survenir si vous prenez NAT-GRANISETRON en association avec d'autres médicaments. Il peut entraîner des changements importants sur la façon dont votre cerveau, vos muscles et votre appareil digestif fonctionnent. Prenez soin de communiquer à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

Puisque NAT-GRANISETRON peut entraîner la somnolence, vous devez éviter de conduire les véhicules et d'utiliser les machines dangereuses jusqu'à ce que vous soyez conscient qu'il ne vous affecte pas.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Pour éviter des réactions potentiellement fatales, informez 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 médecines alternatives.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament est exclusivement pour vous, la personne pour qui la prescription a été faite. Ne l'administrez pas à des tiers.

Posologie habituelle pour adulte :

Respectez les consignes de votre médecin sur la fréquence de la prise de votre médicament et sur le nombre de comprimés que vous devez prendre. Ces renseignements sont également disponibles sur l'étiquette de la boîte de votre médicament, et,

grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne sur [MedEffect](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais au 1-866-234-2345 (sans frais);
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789, ou
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, localisateur postal
0701E
Ottawa, ON
K1A 0K9

Les étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire d'effets secondaires sont disponibles sur [MedEffect](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php) (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-eng.php>).

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

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir plus de renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

Ce dépliant ainsi que la monographie complète du produit, préparés pour les professionnels de la santé peuvent être obtenus en contactant Natco Pharma (Canada) Inc. par :

Téléphone : 1-800-296-9329

Ce dépliant a été préparé par Natco Pharma (Canada) Inc., Mississauga, Ontario L5N 5R1.

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

Dernière révision : 19 février 2016