

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-GRANISETRON

Comprimés de chlorhydrate de granisétron, USP

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

Antiémétique/antagoniste des récepteurs 5-HT₃

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9
Numéro de contrôle de la présentation : 194711**

**DATE DE PRÉPARATION :
30 juin 2016**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	15
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	28
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR	 30

Pr **APO-GRANISETRON**
Chlorhydrate de granisétron

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/dosage	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 1 mg	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, stéarate de magnésium, dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane. CONTIENT DU LACTOSE

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

Indications

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

Adultes

- La prévention des nausées et des vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse émétisante, y compris le traitement par le cisplatine à dose élevée.
- La prévention des nausées et des vomissements associés à la radiation, y compris l'irradiation corporelle totale et la radiation abdominale fractionnée.

Personnes âgées (> 65 ans)

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie ou la radiation

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

Enfants

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

CONTRE-INDICATIONS

- APO-GRANISETRON (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 ingrédients, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.
- L'administration concomitante d'APO-GRANISETRON et d'apomorphine est contre-indiquée, car une 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 mutagenèse

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

Lors d'une étude de 24 mois sur la carcinogénèse, le granisétron a été incorporé à la nourriture de rats. L'incidence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires a nettement augmenté chez les rats mâles ayant reçu 5 mg/kg par jour ainsi que chez les rats des deux sexes ayant reçu 25 mg/kg par jour de granisétron. On n'a noté aucune augmentation de la fréquence des tumeurs hépatiques dans le groupe ayant reçu la dose de 1 mg/kg par jour (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain).

Lors d'une étude de 24 mois sur la carcinogénèse, on a incorporé du granisétron à la nourriture de souris, à des doses de 1, 5 et 50 mg/kg par jour. À raison de 50 mg/kg par jour, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et des adénomes hépatocellulaires chez les femelles. On n'a pas constaté d'augmentation statistiquement significative des tumeurs hépatiques chez les souris ayant reçu la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain).

Appareil cardiovasculaire

À l'instar des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des cas de modifications de l'ECG, y compris de prolongation de l'intervalle QT, ont été signalés avec 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, Effets indésirables signalés après la commercialisation.

Appareil digestif

Le chlorhydrate de granisétron 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 chlorhydrate de granisétron à des patients atteints de nausées et de vomissements provoqués par la chimiothérapie masque une distension gastrique et/ou un iléus actif. Les patients qui présentent des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet d'une surveillance après l'administration de ce médicament.

Sensibilité/résistance

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

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

Syndrome sérotoninergique/événements évocateurs d'un 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, y compris 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 tels effets et instaurer un traitement symptomatique de soutien. S'il est justifié sur le plan clinique de recourir à un traitement concomitant par le chlorhydrate de granisétron 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 pendant chaque augmentation de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi du chlorhydrate de granisétron n'a pas fait l'objet d'étude et n'est pas recommandé chez les femmes enceintes. Les études sur la reproduction menées chez des rates gravides ayant reçu jusqu'à 9 mg/kg par jour par voie intraveineuse, et chez des lapines gravides ayant reçu 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 le chlorhydrate de granisétron.

Enfants : 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 USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Personnes âgées (> 65 ans) : Lors d'essais cliniques, 713 patients âgés d'au moins 65 ans ont reçu le chlorhydrate de granisétron par voie intraveineuse; parmi les 325 patients de 65 ans et plus qui avaient reçu le chlorhydrate de granisétron par voie orale, 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 ne semblaient pas dépendre de l'âge (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Renseignements à l'intention des patients

Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à faire fonctionner des machines

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet du chlorhydrate de granisétron sur les facultés de conduite. Étant donné que quelques cas de somnolence ont été signalés lors des essais cliniques, on doit demander aux patients d'éviter de conduire 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 effets indésirables du médicament

Les effets indésirables qui ont été signalés le plus souvent par les sujets recevant le chlorhydrate de granisétron par voie dans le cadre des essais sur la chimiothérapie d'une journée sont : céphalées, asthénie, somnolence, diarrhée, constipation et douleurs abdominales (voir le Tableau 1 pour la fréquence de ces effets). Le lien de causalité avec le chlorhydrate de granisétron n'a été établi que pour deux de ces effets indésirables fréquents, 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation).

Effets indésirables du médicament signalés durant les études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables aux médicaments qui viennent

d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

La présentation orale du chlorhydrate de granisétron a été administrée soit en une seule dose, soit en doses fractionnées, pendant 1, 7 ou 14 jours. Les principaux agents chimiothérapeutiques administrés étaient le cisplatine et le cyclophosphamide. Les effets indésirables étaient notés pendant une période de sept jours si le chlorhydrate de granisétron était administré durant un seul jour; ou ils étaient notés jusqu'à 28 jours si le médicament était administré pendant 7 ou 14 jours. En l'absence de groupe placebo, il est difficile de déterminer le lien de causalité entre les effets indésirables observés et le traitement par le chlorhydrate de granisétron.

Le tableau 1 indique la fréquence des six effets indésirables le plus souvent signalés par les sujets traités par intraveineuse ou le chlorhydrate de granisétron oral lors des essais sur la chimiothérapie d'une journée. Ce tableau ne comprend pas les effets couramment associés aux agents chimiothérapeutiques ou aux cancers sous-jacents.

Tableau 1. Principaux effets indésirables survenus lors des essais cliniques sur la chimiothérapie d'une journée

	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable Chlorhydrate de granisétron oral (1,0 mg deux fois par jour ou 2,0 mg une fois par jour) (n = 1 322)
Céphalées	22 %
Asthénie	15 %
Somnolence	2 %
Diarrhée	8 %
Constipation	17 %
Douleurs abdominales	6 %

Le lien de causalité avec le chlorhydrate de granisétron n'a été établi que pour deux de ces effets indésirables fréquents, 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 graves (p. ex. anaphylaxie, essoufflement, hypotension, urticaire).

Nausées et vomissements provoqués par la radiation

Lors des essais cliniques contrôlés, les effets indésirables signalés par les sujets ayant reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés et une radiation concomitante étaient semblables à ceux signalés par les sujets ayant reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés avant la chimiothérapie. Les effets indésirables le plus souvent signalés étaient la diarrhée (25,6 %), l'asthénie (22,0 %) et la constipation (15,5 %). Les céphalées (7,7 %) ont été moins fréquentes dans cette population de patients. Le Tableau 2 énumère les effets indésirables (> 5 %) survenus chez les sujets traités par le chlorhydrate de granisétron en comprimés ou un placebo.

Tableau 2. Principaux effets indésirables signalés lors des essais cliniques sur la prévention des nausées et des vomissements provoqués par la radiation

	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable Chlorhydrate de granisétron oral (1,0 mg deux fois par jour) (n = 134)	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable Placebo (n = 128)
Diarrhée	28 %	34 %
Asthénie	25 %	20 %
Constipation	19 %	5 %
Douleurs abdominales	11 %	9 %
Nausées (après 20 fractions de radiation)	11 %	9 %
Baisse de l'appétit	10 %	7 %
Douleur	8 %	4 %
Céphalées	5 %	11 %

Effets indésirables moins courants (≤ 1 %) observés lors des essais cliniques

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

On a évalué l'innocuité du chlorhydrate de granisétron auprès de 3 269 sujets traités par la présentation injectable (2 à 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$) et de 2 600 sujets ayant reçu la présentation orale (0,25 à 20 mg) dans le cadre d'essais cliniques portant sur des chimiothérapies anticancéreuses émétisantes d'une journée et de plusieurs jours. La terminologie employée dans l'énumération des effets indésirables ci-dessous est fondée sur le dictionnaire COSTART. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion de sujets ayant présenté un effet indésirable du type mentionné, au moins une fois pendant leur traitement par le chlorhydrate de granisétron.

Les effets indésirables sont d'abord divisés selon l'appareil ou le système, puis énumérés par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes :

Effets indésirables fréquents : ceux qui surviennent une ou plusieurs fois dans au moins 1 cas/100.

Effets indésirables peu fréquents : ceux qui surviennent dans moins de 1 cas/100, mais dans au moins 1 cas/1 000.

Effets rares : ceux qui surviennent dans moins de 1 cas/1 000.

De nombreux effets indésirables surviennent chez les sujets traités par chimiothérapie anticancéreuse. Ci-dessous sont présentés tous les effets indésirables sauf ceux pour lesquels le médicament est peu probablement en cause, ceux signalés en des termes trop imprécis pour être informatifs, et ceux qui figurent déjà au Tableau 1.

Organisme entier :

- Effet fréquent :** douleur abdominale
Effets peu fréquents : gonflement de l'abdomen, frissons, fièvre, malaise
Effets rares : réaction allergique, douleur thoracique

Appareil cardiovasculaire :

- Effets peu fréquents :** hypertension artérielle, hypotension artérielle, migraine, syncope, vasodilatation
Effets rares : arythmie, bradycardie, palpitations, hypotension orthostatique, tachycardie, arythmie ventriculaire, angine de poitrine, fibrillation auriculaire

Appareil digestif :

- Effet fréquent :** baisse de l'appétit
Effets peu fréquents : sécheresse buccale, dyspepsie, flatulences, ictère, anomalie fonctionnelle hépatique [hausse de l'AST et de l'ALT (> 2 fois la limite supérieure de la normale)], nausées
Effets rares : hémorragie gastro-intestinale, coma hépatique, iléus, atteinte hépatique, méléna, vomissements

Sang et système lymphatique :

- Effets rares :** prolongement du temps de coagulation, éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie

Métabolisme et nutrition :

- Effet peu fréquent :** hypokaliémie
Effets rares : bilirubinémie, œdème, hyperphosphatémie, hyponatrémie

Système nerveux :

- Effets peu fréquents :** agitation, anxiété, étourdissements, sensation d'être drogué, insomnie, nervosité, paresthésie, tremblements
Effets rares : coma, dépersonnalisation, crise de grand mal, vertiges

Appareil respiratoire :

- Effets peu fréquents :** dyspnée, hoquet
Effets rares : épistaxis, rhinite, sinusite

Peau et annexes cutanées :

- Effets peu fréquents :** prurit, éruption, transpiration
Effets rares : photosensibilité

Recherches spéciales :

- Effets rares :** douleur au point d'injection

Sens :

Effet peu fréquent : altération du goût
Effets rares : vision anormale

Appareil urogénital :

Effet peu fréquent : dysurie
Effet rare : incontinence urinaire

Effets indésirables observés après la commercialisation

Les données sur l'innocuité après la commercialisation du produit portent sur plus de 4 millions de patients et concordent avec les données sur l'innocuité provenant d'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; la plupart des cas étaient 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 rapportés à la suite de l'administration conjointe du chlorhydrate de granisétron et d'autres médicaments sérotoninergiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**Aperçu**

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

Il n'y a pas eu de différence significative dans les caractéristiques pharmacocinétiques d'une dose i.v. unique de 40 µg/kg de granisétron, qu'elle soit administrée seule ou après 8 jours de traitement par la cimétidine (200 mg 4 fois par jour), un inhibiteur d'enzymes hépatiques.

Le granisétron n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀, un 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 qui prolongent l'intervalle QT et/ou qui sont arythmogènes.

Syndrome sérotoninergique

Comme c'est le cas d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique pouvant menacer le pronostic vital peut survenir avec l'administration d'un traitement antiémétique par un antagoniste des récepteurs 5-HT₃. C'est le cas notamment avec l'emploi concomitant d'autres médicaments pouvant agir sur le système de neurotransmission sérotoninergique (dont les triptans, les ISRS, les ISRN, le lithium, la sibutramine, le fentanyl et ses analogues, le dextrométhorphan, le tramadol, le tapentadol, la mépéridine, la méthadone et la pentazocine ou le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) et d'agents qui entravent le métabolisme de la sérotonine (comme les IMAO, dont le linézolide [un antibiotique qui est aussi un IMAO non sélectif réversible] et le bleu de méthylène; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, ajustement posologique et administration

Chimiothérapie émétisante

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

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

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

Sujets atteints d'insuffisance rénale : Selon les données cliniques disponibles, il ne semble pas nécessaire de diminuer la posologie chez ces patients.

Sujets atteints d'insuffisance hépatique : La clairance du chlorhydrate de granisétron diminue de moitié en cas d'insuffisance hépatique. On ne connaît pas le lien dose-effet du chlorhydrate de granisétron chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Radiation (irradiation corporelle totale ou radiation abdominale fractionnée)

Adultes : La posologie recommandée du chlorhydrate de granisétron par voie orale est de 2 mg une fois par jour. Elle est administrée à raison de 2 comprimés de 1 mg une heure avant la radiothérapie.

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

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

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique du chlorhydrate de granisétron. En cas de surdosage, il faut administrer un traitement symptomatique. Des surdosages ont été rapportés avec les présentations intraveineuse et orale. On a signalé des cas de surdosage atteignant 38,5 mg de chlorhydrate de granisétron injectable, asymptomatiques ou accompagnés d'une légère céphalée seulement.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de granisétron est un antagoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). Après l'exposition à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante, 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 envers les autres types de récepteurs sérotoninergiques 5-HT ou envers les récepteurs dopaminergiques D₂.

Pharmacodynamie

Chez les sujets en bonne santé, le chlorhydrate de granisétron n'a pas provoqué de modifications du pouls, de la tension artérielle ou de l'ECG qui soient constantes ou significatives sur le plan clinique.

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

Pharmacocinétique

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Présentation injectable :

Voici les données pharmacocinétiques moyennes obtenues après la perfusion intraveineuse d'une seule dose de 40 µg/kg de chlorhydrate de granisétron chez des adultes atteints d'un cancer et recevant une chimiothérapie, ainsi que chez des volontaires en bonne santé.

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques après la perfusion intraveineuse d'une seule dose de 40 µg/kg de chlorhydrate de granisétron chez des adultes atteints d'un cancer recevant une chimiothérapie et chez des volontaires

	Pic de la concentration plasmatique (ng/mL)	Demi-vie plasmatique terminale (h)	ASC (ng·h/mL)	Clairance totale (L/h)
Patients atteints d'un cancer (n = 14) Moyenne Intervalle	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 de 21 à 42 ans (n = 20) Moyenne Intervalle	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 de 65 à 81 ans (n = 20) Moyenne Intervalle	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		

Orale :

Chez des volontaires en bonne santé et des patients adultes atteints d'un cancer sous chimiothérapie, l'administration orale du chlorhydrate de granisétron a permis d'obtenir les données pharmacocinétiques moyennes suivantes (Tableau 4) :

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques (moyenne [intervalle]) chez des patients adultes atteints d'un cancer qui doivent subir une chimiothérapie et chez des volontaires, après l'administration orale de chlorhydrate de granisétron

	Pic de la concentration plasmatique (ng.mL)	Demi-vie plasmatique terminale (h)	Aire sous la courbe (ng.h/mL)	Clairance totale (L/h)
Patients atteints d'un cancer 1,0 mg deux fois par jour, 7 jours (n = 24)	8,19 [1,97 à 18,4]	Ind.*	54,2 [10,2 à 126]	34,1 [7,94 à 98,0]

	Pic de la concentration plasmatique (ng.mL)	Demi-vie plasmatique terminale (h)	Aire sous la courbe (ng.h/mL)	Clairance totale (L/h)
Volontaires, une seule dose (n = 25)				
1,0 mg	4,10 [0,58 à 7,37]	8,74 [2,40 à 19,9]	43,7 [2,85 à 142]	53,3 [7,04 à 351]
2,5 mg	9,44 [1,68 à 19,5]	7,24 [2,54 à 17,0]	105 [7,75 à 319]	67,2 [7,84 à 323]

*Non déterminée après l'administration orale.

Distribution : Dans l'organisme, le chlorhydrate de granisétron se répartit principalement entre le plasma et les globules rouges, son volume moyen de distribution étant d'environ 3 L/kg. Environ 65 % du médicament se lie 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 d'une conjugaison.

Élimination : Chez des volontaires en bonne santé, 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 de l'anneau aromatique, suivies d'une conjugaison.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : 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 (âge moyen : 71 ans) ayant reçu une seule dose intraveineuse de 40 µg/kg, les paramètres pharmacocinétiques se trouvaient dans les limites de ceux des sujets plus jeunes (âge moyen : 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 plus jeunes, on n'a pas établi de différence significative entre les deux groupes pour ce qui était du pic plasmatique ou de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (voir le Tableau 3).

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

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique due à une affection néoplasique du foie a révélé que la clairance totale avait diminué de moitié environ, et que l'aire moyenne sous la courbe des concentrations

plasmatiques en fonction du temps (ASC) avait approximativement doublé par rapport à celle 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 en bonne santé (n = 12), la clairance plasmatique totale des sujets atteints d'insuffisance rénale était numériquement supérieure (43 L/h) à celle des volontaires en bonne santé (32 L/h). L'aire moyenne sous la courbe était semblable entre les deux groupes de sujets.

Patients atteints d'un cancer : À la suite de l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination terminale moyenne est environ deux fois plus longue chez les sujets atteints d'un cancer que chez les volontaires adultes en bonne santé; les valeurs de la clairance sont réduites d'environ 50 % (voir le Tableau 3). Les données disponibles ne permettent pas de comparer correctement les valeurs de la demi-vie d'élimination et de la clairance entre les volontaires en bonne santé et les sujets atteints d'un cancer qui ont reçu le chlorhydrate de granisétron par voie orale.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les comprimés à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F).

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-GRANISETRON en comprimés de 1 mg : chaque comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme triangulaire biconvexe, portant l'inscription « GR » sur « 1 » d'un côté, contient 1 mg de chlorhydrate de granisétron. Offert en flacons de 20 ou 1 000 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 doses unitaires.

En plus du chlorhydrate de granisétron, chaque comprimé pelliculé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, stéarate de magnésium et dioxyde de silice colloïdal, hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de granisétron

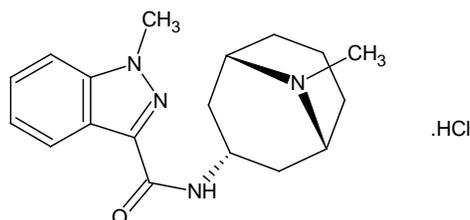
- Nom chimique :
- 1) 1*H*-Indazole-3-carboxamide,1-méthyl-*N*-(-9-méthyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-, monochlorhydrate, *endo*-;
 - 2) Monochlorhydrate de 1-méthyl-*N*-(-9-méthyl-endo-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide
 - 3) Chlorhydrate de 1-méthyl-*N*-(-endo-9-méthyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

Formule moléculaire et poids moléculaire :

Granisétron : C₁₈H₂₄N₄O, 312,4

Chlorhydrate de granisétron : C₁₈H₂₄N₄O·HCl, 348,9

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche ou presque blanche. Le chlorhydrate de granisétron est une poudre cristalline, comme le reflète son profil poudreux à la radiographie. Une recherche bibliographique complète n'a pas permis de relever de publication sur le polymorphisme du granisétron.

Solubilité :

Solubilité dans les solvants courants :

Très soluble dans l'eau, peu soluble dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans le méthanol.

Profil quantitatif de solubilité dans un pH aqueux, à 37 °C :

Solvant	pH initial	pH final	Solubilité (mg/mL)
H ₂ O	5,5	5,9	> 25
HCl à 0,01N	2,1	1,9	> 25
HCl à 0,1N	1,2	1,4	> 25
Suc gastrique artificiel	1,2	1,5	> 25
Tampon à pH de 2,5	2,5	2,4	> 25
Tampon à pH de 3,5	3,5	3,3	> 25
Tampon à pH de 4,5	4,5	4,4	> 25
Tampon à pH de 5,5	5,5	5,3	> 25
Tampon à pH de 6,0	6,0	5,7	> 25
Tampon à pH de 6,8	6,8	6,6	> 25
Tampon à pH de 7,8	7,8	7,3	> 25

pH : 4,0 à 6,5 (solution aqueuse de 1 %). Valeur typique : 5,3.

pKa : 10,50 ± 0,40 (calculé avec le logiciel ACD Labs, version 6.0)

ESSAIS CLINIQUES

Études sur la biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et à deux permutations, a été menée chez 26 volontaires en bonne santé, de sexe masculin, à jeun. La vitesse et l'ampleur d'absorption du granisétron ont été mesurées et comparées après la prise d'une seule dose de Kytril[®] en comprimés (chlorhydrate de granisétron) ou d'APO-GRANISETRON en comprimés. Les résultats obtenus à partir de paramètres mesurés sont résumés au tableau suivant (Tableau 5).

Tableau 5. Données sur la biodisponibilité comparative des comprimés de chlorhydrate de granisétron pris à jeun.

Sommaire des données sur la biodisponibilité comparative				
Apo-Granisétron				
(Une seule dose de 1 mg : 1 comprimé de 1 mg)				
À partir de paramètres mesurés/à jeun				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Apo-Granisétron	Kytril ^{®†}	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (pg•h/mL)	38 134,7	42 145,0	90,5	81,5 – 100,4
	48 686,5 (55)	51 199,9 (53)		
ASC _{inf} (pg•h/mL)	44 707,9	49 802,8	89,8	80,5 – 100,1
	60 008,1 (64)	63 825,6 (62)		
C _{max} (pg/mL)	3 289,5	3 561,8	92,4	85,4 – 99,9
	3 716,6 (43)	3 897,6 (38)		
T _{max} [#] (h)	2,68 (52)	2,55 (52)		
T _{1/2} ^{f#} (h)	10,21 (42)	10,80 (40)		
# Moyennes arithmétiques (% CV).				
† Kytril [®] est fabriqué par les Laboratoires Roche inc., et a été acheté aux États-Unis.				

Autres études

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie :

Orale :

Le chlorhydrate de granisétron oral prévient les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse émétisante, comme le démontrent les résultats de trois études à double insu relatifs à son efficacité au cours des 24 heures suivant la chimiothérapie. Le premier essai a permis de comparer des doses orales de chlorhydrate de granisétron allant de 0,25 mg à 2,0 mg deux fois par jour auprès de 930 patients atteints d'un cancer qui recevaient une chimiothérapie principalement à base de cyclophosphamide, de carboplatine ou de cisplatine (20 mg/m² à 50 mg/m²). Le tableau 6 résume les résultats de cette étude. La dose orale de 1,0 mg de chlorhydrate de granisétron 2 f.p.j. a donné les meilleurs résultats thérapeutiques.

Tableau 6. Prévention des nausées et des vomissements au cours des 24 heures suivant la chimiothérapie¹ Pourcentages de patients.

Paramètres de l'efficacité	Dose de chlorhydrate de granisétron			
	0,25 mg 2 f.p.j. (n = 229), %	0,5 mg 2 f.p.j. (n = 235), %	1,0 mg 2 f.p.j. (n = 233), %	2,0 mg 2 f.p.j. (n = 233), %
Réponse complète ²	61	70*	81* ⁺	72*
Pas de vomissements	66	77*	88*	79*
Pas de nausées	48	57	63*	54

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

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

*Statistiquement significatif ($p < 0,01$) par rapport à 0,25 mg 2 f.p.j.

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

Un deuxième essai à double insu et avec répartition aléatoire a permis de comparer le chlorhydrate de granisétron oral à 1,0 mg, deux fois par jour, l'association chlorhydrate de granisétron oral plus dexaméthasone, et l'association métoclopramide plus dexaméthasone auprès de 357 patients recevant du cisplatine (dose moyenne : > 80 mg/m²). Le taux de réponse complète obtenu avec l'association chlorhydrate de granisétron-dexaméthasone était significativement meilleur que celui noté avec le chlorhydrate de granisétron seul ou en association au métoclopramide ou à la dexaméthasone. Le Tableau 7 résume les résultats de cette étude.

Tableau 7. Prévention des nausées et des vomissements au cours des 24 heures suivant l'administration d'une dose élevée de cisplatine (pourcentage de patients)

Paramètres de l'efficacité	Schéma antiémétisant		
	Chlorhydrate de granisétron oral à 1,0 mg 2 f.p.j. (n = 119), %	Chlorhydrate de granisétron oral à 1,0 mg deux fois par jour plus dexaméthasone à 12 mg i.v. (n = 117), %	Métoclopramide à 7 mg/kg i.v. plus dexaméthasone à 12 mg i.v. (n = 121), %
Réponse complète ¹	52	65*	52
Pas de vomissements	56	66	52
Pas de nausées	45	57	39

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

*Statistiquement significatif ($p < 0,05$) par rapport au chlorhydrate de granisétron oral seul et par rapport à l'association métoclopramide-dexaméthasone.

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

L'efficacité continue du granisétron oral, administré à raison de 2 mg 1 f.p.j. ou de 1 mg 2 f.p.j. seulement le jour de la chimiothérapie, n'a pas été évaluée au-delà de 24 heures suivant la chimiothérapie. On ignore si l'administration de doses additionnelles serait efficace au-delà de 24 heures.

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

Nausées et vomissements provoqués par la radiation :

Orale :

Le chlorhydrate de granisétron prévient les nausées et les vomissements associés à l'irradiation corporelle totale et à la radiation abdominale fractionnée.

Irradiation corporelle :

Lors d'un essai à double insu avec répartition au hasard, le chlorhydrate de granisétron en comprimés, à raison de 2 mg par jour, a procuré une protection antiémétique significativement accrue à 18 sujets recevant une irradiation corporelle totale comparativement aux sujets appartenant à un groupe témoin historique ayant reçu un antiémétique classique (qui n'était pas un antagoniste des récepteurs 5-HT₃). L'irradiation corporelle totale comprenait 11 fractions de 120 cGy administrées sur 4 jours de la façon suivante : 3 fractions par jour pendant les 3 premiers jours et 2 fractions le 4e jour. Parmi les 18 sujets, 8 ont reçu les 11 fractions

d'irradiation corporelle totale. Les comprimés de chlorhydrate de granisétron ont été administrés chaque jour une heure avant la première fraction d'irradiation.

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

Radiation abdominale fractionnée :

L'efficacité du chlorhydrate de granisétron à raison de 2 mg par jour a été évaluée dans le cadre d'un essai avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, mené auprès de 260 sujets. Les comprimés de chlorhydrate de granisétron ont été pris une heure avant la radiation, administrée à raison d'un maximum de 20 fractions quotidiennes de 180 à 300 cGy chacune. Les exceptions concernaient les sujets atteints d'une séminome ou recevant une irradiation totale de l'abdomen qui ont reçu initialement 150 cGy par fraction. La radiation a été administrée dans la région supérieure de l'abdomen sur une superficie d'au moins 100 cm².

Les sujets traités par le chlorhydrate de granisétron en comprimés ($n = 134$) ont présenté un délai significativement plus long précédant le premier épisode de vomissements (35 jours *vs* 9 jours, $p < 0,001$) par rapport aux sujets qui avaient reçu le placebo ($n = 126$). Dans l'ensemble, 58 % des sujets qui ont reçu le chlorhydrate de granisétron n'ont pas eu de vomissements par rapport à 42 % des sujets qui ont reçu le placebo ($p = 0,0047$).

Les sujets traités par le chlorhydrate de granisétron en comprimés ont aussi présenté un délai significativement plus long avant le premier épisode de nausées (11 jours *vs* 1 jour, $p < 0,001$) par rapport aux sujets qui avaient reçu le placebo. Dans l'ensemble, 31 % des sujets qui avaient reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés et 17 % des sujets qui avaient reçu le placebo n'ont pas souffert de nausées ($p = 0,0042$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On a mené des études de liaison à l'aide de radioligands dans des préparations de membrane cérébrale de rats et de cobayes. Le granisétron semble avoir une spécificité élevée pour le récepteur 5-HT₃, et une affinité négligeable envers les autres sous-types du récepteur 5-HT (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT_{1C}) ou pour les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 ou bêta, pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et histaminergiques H₁, ainsi que pour les sites de liaison des benzodiazépines, de la picrotoxine ou des opioïdes.

Les effets antagonistes du granisétron ont été démontrés dans les trois modèles d'activités dépendant des récepteurs 5-HT₃ suivants : 1) la bradycardie transitoire (réflexe de Von Bezold-Jarisch) après 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

($pA_2 = 8,1$); 3) la tachycardie après l'injection de 5-HT dans les artères carotides du cœur isolé de lapin ($pA_2 = 10,7$).

Deux métabolites du granisétron (7-hydroxy et déméthyl) ont neutralisé le réflexe de Von Bezold-Jarisch chez des rats anesthésiés; leur activité était semblable à celle du composé mère. Toutefois, en raison de leurs faibles concentrations plasmatiques par rapport à celle du composé mère, ces métabolites ne jouent vraisemblablement pas un rôle important après l'administration de granisétron.

Le granisétron s'est avéré efficace pour la prévention et pour le traitement des vomissements provoqués par le cisplatine, la doxorubicine associée au cyclophosphamide ou l'irradiation par les rayons X chez le furet. L'efficacité antiémétique maximale est apparue à une dose de 0,5 mg/kg injectée par voie intraveineuse 15 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie chez le furet. En outre, lorsqu'on a administré du granisétron à 0,5 mg/kg par voie i.v. 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.

En revanche, le granisétron s'est révélé inefficace comme antiémétique lors d'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 D_2 et des récepteurs opioïdes 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 10 μ g/kg par voie sous-cutanée et du rat à raison de 1 à 5 mg/kg par voie sous-cutanée. À raison de 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 basale, 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 qui allait de 1 à 3 mg/kg.

Effets digestifs : le granisétron (de 0,1 à 1,0 mg/kg par voie s.c.) 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 μ M.

Pharmacocinétique lors des 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 lors des études non cliniques de toxicologie. On dispose aussi de données sur des souris (utilisées dans l'évaluation du pouvoir cancérogène), des lapins (étude de tératologie) et des 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 lié aux protéines plasmatiques, à 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 reflète 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) comparable au débit sanguin hépatique ont permis de considérer ce médicament comme ayant 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) ont permis de déduire que ce médicament avait un coefficient d'extraction moyen à élevé chez cette espèce. Chez les deux espèces, les demi-vies du granisétron étaient relativement courtes (approximativement 0,7 h); les augmentations proportionnelles à la dose de l'aire sous la courbe des concentrations sanguines indiquent une pharmacocinétique linéaire. Comme prévu, 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 de l'effet de premier passage considérable résultant de l'extraction hépatique élevée. Chez le rat, on a ainsi estimé la biodisponibilité du granisétron 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 le coefficient inférieur d'extraction hépatique. Chez les deux espèces, la biodisponibilité a augmenté avec les doses élevées administrées lors des études de toxicologie (rat : biodisponibilité d'environ 10 % à 100 mg/kg par voie orale; chien : biodisponibilité d'environ 80 % à 10 mg/kg par voie orale), le plus grand apport de médicament ayant saturé en partie l'effet de premier passage.

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

Une grande proportion de 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 ont révélé que le granisétron emprunte les mêmes voies métaboliques (oxydation des groupements N-méthyle, oxydation de l'anneau benzénoïde suivie de sulfoconjugaison et de glucuroconjugaison, ainsi qu'une combinaison de ces deux biotransformations) chez toutes les espèces.

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 était faible (pas plus de 13 %) chez 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 de rats et de chiens représentait environ 40 % de la dose, quelle que soit la voie d'administration; le reste est passé dans les matières fécales. Chez la souris et le lapin, environ 60 % de la dose se retrouvait dans l'urine; chez le furet, ce pourcentage était de 20 %. L'excrétion urinaire s'est produite en majorité dans 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 vont de 14 à 25 mg/kg chez le rat et la souris.

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

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

On a étudié la toxicité subaiguë du granisétron chez le rat et le chien; d'après les caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques du produit, ces deux espèces conviennent à l'évaluation de l'innocuité du chlorhydrate de granisétron. Lors des 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. Chez la majorité des femelles ayant reçu la dose de 6 mg/kg par jour, les examens histopathologiques ont révélé 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 études par voie intraveineuse d'une durée allant jusqu'à 3 mois ont montré des convulsions à des doses presque létales (3 mg/kg par jour). Certains animaux ayant reçu la dose de 3 mg/kg par jour ont présenté une élévation des taux d'aspartate-aminotransférase (AST) et d'alanine-aminotransférase (ALT), mais aucun signe histopathologique n'a indiqué d'effets toxiques sur les organes cibles à cette dose. Après un traitement de 3 mois, la dose intraveineuse sans effet toxique observé a été de 0,5 mg/kg par jour chez les deux espèces; cette dose était environ trois fois supérieure à la dose maximale de chlorhydrate de granisétron prévue en clinique.

Études sur la 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.

Lors des études de 6 mois et de 12 mois menées chez le rat, on a noté des variations des concentrations plasmatiques d'enzymes hépatiques, mais aucune de ces variations n'a été mise en évidence dans les sous-groupes d'animaux qui avaient reçu une dose élevée puis aucun médicament pendant un certain temps 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 concernaient des mâles ayant reçu des doses de 25 mg/kg et plus.

Une analyse morphométrique a permis de confirmer que le nombre d'hépatocytes par unité de surface avait augmenté avec la dose élevée, ce qui indique que la hausse du poids hépatique était associée à une hyperplasie hépatocytaire. Aucun signe d'hyperplasie n'a été observé avec 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 ayant reçu une dose intermédiaire et une dose élevée, 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 ayant reçu une dose élevée. Ces résultats montrent clairement 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 hépatique occupé par des foyers régressait après l'arrêt du traitement.

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

Lors de l'étude de 12 mois menée chez le chien, la dose élevée (5 mg/kg par jour) n'a pas provoqué d'effets sur le SNC et n'a entraîné aucune modification des concentrations plasmatiques d'enzymes évoquant une altération de la fonction hépatique, ni aucun signe histopathologique imputable au traitement.

Études sur la carcinogénicité

Lors d'une étude de 24 mois sur la carcinogénèse, on a administré à des souris des doses de granisétron oral de 1, 5 ou 50 mg/kg par jour. À la dose de 50 mg/kg par jour (5 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain), on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles. Le nombre de tumeurs hépatiques n'a pas augmenté chez les souris ayant reçu la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain).

Lors d'une étude de 24 mois sur la carcinogénèse, des rats ont reçu 1, 5 ou 50 mg/kg par jour de granisétron par voie orale. Des effets toxiques ont nécessité une réduction de la dose de

50 mg/kg à 25 mg/kg par jour (2 500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) à partir de la 59^e semaine de traitement. On a noté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des carcinomes et des adénomes hépatocellulaires chez les mâles qui avaient reçu 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain) et plus, ainsi que chez les femelles ayant reçu 50 mg/kg par jour (5 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain). Le nombre de tumeurs hépatiques n'a pas augmenté chez les mâles ayant reçu 1 mg/kg par jour (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain), ni chez les femelles ayant reçu 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain).

Des résultats expérimentaux obtenus chez le rat montrent que le granisétron présente les caractéristiques d'un promoteur de tumeurs hépatiques, et que la dose sans effet observé est clairement de 1 mg/kg (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain). Le mécanisme probable à l'origine de cet effet est une hyperplasie hépatocytaire persistante. Lors d'une étude ayant porté sur des rats traités ayant reçu une dose de 100 mg/kg par jour pendant 12 mois (10 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain), les effets promoteurs observés ont été réversibles après l'arrêt du traitement. De plus, aucun effet hépatique indésirable n'est apparu chez des chiens ayant reçu du granisétron pendant 12 mois à raison de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain).

Études sur la 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 *E. coli*, ni dans un test sur des lignées cellulaires de lymphome de souris.

Aucun signe de modification chromosomique n'est apparu dans les lymphomes humains *in vitro*, ni dans le test du micronoyau chez des souris ayant reçu des doses jusqu'à 1 800 fois supérieures à la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain. Cependant, le granisétron a été associé à une augmentation significative du nombre de cellules polyploïdes lors d'un test *in vitro* sur les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains. On n'a pas noté de signe de lésion et de réparation de l'ADN lors des épreuves de synthèse non programmées d'ADN sur des hépatocytes de rat *in vitro* (ou *in vivo* à des doses jusqu'à 35 000 fois supérieures à la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain). 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. Toutefois, lorsque ce test a été reproduit à l'aide d'une méthodologie d'autoradiographie plus précise et d'un examen microscopique des cellules HeLa, son résultat était négatif pour la synthèse non programmée d'ADN. Il est probable que la synthèse non programmée d'ADN qui était apparue lors du premier test n'était, en réalité, qu'un reflet de la synthèse d'ADN dans les cellules en cours de division normale.

Reproduction

Lors d'une étude sur la reproduction et la fertilité menée 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 chez l'humain) 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 chez l'humain) à des rates, et 3 mg/kg par jour (300 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse chez l'humain) à des lapines, n'a pas eu d'effet défavorable sur l'évolution de la gestation ni sur son issue. Une absence d'effet ressort aussi des études en période périnatale et post-natale et des études générales sur reproduction menées 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 Mreceptors 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. Résumé présenté lors de la conférence ECCO 7, à Jérusalem en 1993.
- 11) Hacking A. Oral granisetron - simple and effective: A preliminary report. *Eur J Cancer* 1992;28A(1):S28-S32.
- 12) Bleiberg HH *et al.* Antiemetic treatment with oral granisetron in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: A dose-ranging study. *Clin Ther* 1995;17(1):38-50.
- 13) Heron JF *et al.* Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: A double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol* 1994;5(7):579-584.

- 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) Monographie de produit, Kytril[®] (chlorhydrate de granisétron), comprimés, antiémétisant (antagoniste des récepteurs 5-HT₃); Hoffman-La Roche limitée, Mississauga (Ontario) Canada. Date de révision : 6 juin 2014, Numéro de contrôle: 172914.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

Pr **APO-GRANISETRON**

Comprimés de chlorhydrate de granisétron, USP

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation d'APO-GRANISETRON 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 APO-GRANISETRON. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

APO-GRANISETRON a pour but de prévenir les nausées (les maux de cœur) et les vomissements qui peuvent survenir après une chimiothérapie anticancéreuse ou une radiothérapie.

Les effets de ce médicament :

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

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes allergique au granisétron ou à l'un des ingrédients d'APO-GRANISETRON.
- Ne prenez pas ce médicament si vous prenez de l'apomorphine.

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de granisétron

Ingrédients non médicinaux :

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, stéarate de magnésium et dioxyde de silice colloïdal (hydroxypropyl méthylcellulose, hydroxypropyl cellulose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane).

Formes pharmaceutiques offertes :

Les comprimés d'APO-GRANISETRON sont offerts en un seul dosage : Comprimés de 1 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Si vous êtes allergique à un antiémétique semblable, comme le mésylate de dolasétron (Anzemet®) ou l'ondansétron (Zofran®).
- Si vous êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou si vous allaitez.
- Si vous avez des problèmes de foie.
- Si vous avez des antécédents de troubles cardiaques.
- Si vous présentez une intolérance au galactose, une déficience en lactase (intolérance au lactose) ou des troubles d'absorption du glucose-galactose, étant donné qu'APO-GRANISETRON contient du lactose, qui est un type de sucre.
- Si un médecin vous a dit que vous aviez un blocage des intestins, ou si vous souffrez de forte constipation ou de douleur ou de gonflement de l'estomac.
- Si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des produits à base de plantes médicinales.

Le syndrome sérotoninergique est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut survenir si vous prenez APO-GRANISETRON avec certains 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 APO-GRANISETRON peut causer de la somnolence, vous devez éviter de conduire un véhicule ou de faire fonctionner 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 n'est destiné qu'à la personne à laquelle il a été prescrit, c.-à-d. vous. Ne le partagez avec personne.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Posologie habituelle chez l'adulte :

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

Ne prenez pas plus de comprimés et ne les prenez pas plus souvent que l'a prescrit votre médecin.

Surdosage :

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

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

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Appelez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Trouble du rythme cardiaque - étourdissements, palpitations (battements cardiaques forts, rapides ou irréguliers), douleurs à la poitrine, évanouissement			✓
Syndrome sérotoninergique - symptômes qui peuvent être observés lorsque APO-GRANISETRON est pris avec d'autres médicaments, y compris : <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre, sueur, 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 connaissance et coma 			✓

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Appelez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
	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			✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C (59 °F et 86 °F).

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

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- 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
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez 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 de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

On peut également se procurer la présente notice à l'adresse : <http://www.apotex.ca/produits>

La présente notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 30 juin 2016