

à

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr JAMP Granisetron

Comprimés de chlorhydrate de granisétron

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

Norme du fabricant

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

**Jamp Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
Canada J4B 5H3**

**Date de révision :
13 janvier 2020**

Numéro de contrôle de la présentation : 234371

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	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.....	14
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
ESSAIS CLINIQUES.....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	18
TOXICOLOGIE.....	21
RÉFÉRENCES.....	24
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	26

Pr JAMP Granisetron
Chlorhydrate de granisétron

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 1 mg	Lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les JAMP Granisetron (chlorhydrate de granisétron) sont indiqués pour :

Adultes :

- La prévention des nausées et des vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses émétisantes, y compris le traitement par la cisplatine à dose élevée ;
- 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 provoqués par la chimiothérapie et par la radiation

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

Enfants

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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

- Les JAMP Granisetron sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses composants. Pour obtenir une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT contenue dans la monographie du produit.

- L'administration concomitante des JAMP Granisetron et de l'apomorphine est contre-indiquée, car une hypotension artérielle profonde et des évanouissements ont été signalés lors de l'administration de l'apomorphine et d'un autre antagoniste 5-HT₃.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

L'emploi du chlorhydrate de granisetron a été associé à une fréquence accrue de tumeurs hépatocellulaires dans des études sur la cancérogénicité, effectuée chez des rongeurs recevant des doses supérieures à celles recommandées chez l'humain. Bien que la signification 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 des JAMP Granisetron ne doit pas être dépassée.

Le granisetron a été administré aux rats dans l'alimentation lors d'une étude de 24 mois sur la cancérogénicité. L'incidence de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires a nettement augmenté chez les rats mâles ayant reçu 5 mg/kg/jour ainsi que chez les rats des deux sexes ayant reçu 25 mg/kg/jour. Il n'y a eu aucune augmentation de la fréquence des tumeurs hépatiques dans le groupe ayant reçu 1 mg/kg/jour (100 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain).

Dans le cadre d'une autre étude de 24 mois portant sur la cancérogénicité, le granisetron a été incorporé à la nourriture de souris, à des doses de 1, 5, et 50 mg/kg/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/jour. On n'a observé aucune augmentation statistiquement significative des tumeurs du foie chez les souris ayant reçu la dose de 5 mg/kg/jour (500 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain).

Appareil 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 granisetron. Ces modifications de l'ECG associées au chlorhydrate de granisetron étaient de faible importance et généralement sans signification clinique; aucun signe de pro-arythmie n'a été observé. Cependant, chez les patients atteints d'arythmies préexistantes ou d'anomalies de la conduction cardiaque, cela pourrait entraîner des conséquences cliniques. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence chez les patients présentant des troubles cardiaques comorbides, qui reçoivent une chimiothérapie cardiotoxique ou en présence d'anomalies électrolytiques concomitantes. Voir également INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables signalées après la commercialisation.

Appareil digestif

Le chlorhydrate de granisetron ne stimule pas le péristaltisme gastrique ou intestinal. Il ne doit pas être utilisé à la place de l'aspiration gastrique par voie nasale. L'utilisation du chlorhydrate de granisetron chez les patients présentant des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse peut masquer un iléus actif et/ou une distension gastrique. Les patients présentant des signes d'obstruction intestinale subaiguë doivent être surveillés après l'administration des JAMP Granisetron.

Sensibilité / Résistance

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

Il est déconseillé d'administrer les JAMP Granisetron aux patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase ou de 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 l'administration d'antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃, y compris le chlorhydrate de granisetron, notamment lorsqu'il est administré en association avec d'autres agents sérotoninergiques et / ou neuroleptiques. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure les altérations de l'état mental (par ex., agitations, hallucinations, coma), l'instabilité autonome (par ex., tachycardie, tension artérielle instable, hyperthermie), les aberrations neuromusculaires (par ex., hyperréflexie, incoordination) et / ou les symptômes gastro-intestinaux (par ex., nausée, vomissement, diarrhée). Puisque ce syndrome peut entraîner des états qui mettent potentiellement la vie en danger, le traitement doit être interrompu si de tels cas se produisent et un traitement symptomatique de soutien doit être amorcé. Si l'emploi du traitement concomitant par les JAMP Granisetron et d'un médicament qui agit sur le système de neurotransmission sérotoninergique est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de maintenir le patient sous surveillance étroite surtout au moment de l'instauration du traitement ou de l'augmentation de la dose (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations spéciales

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

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le granisetron est excrété dans le lait maternel. L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par les JAMP Granisetron.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisetron n'ont pas été étudiées suffisamment chez les enfants ou les adolescents âgés 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 de 65 ans ou plus ont reçu le chlorhydrate de granisetron par voie intraveineuse et 325 patients âgés de 65 ans ou plus ont reçu le chlorhydrate de granisetron 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 (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Renseignements pour le patient

Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à manœuvrer des machines

On ne dispose pas de données sur l'effet du chlorhydrate de granisetron sur les facultés de conduite automobile. Quelques cas de somnolence ayant été signalés dans les essais cliniques, on doit demander aux 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'exerce 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 : céphalées, asthénie, somnolence, diarrhée, constipation et douleurs abdominales (voir le Tableau 1 pour les pourcentages de patients présentant 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.

Tout 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 de faible importance et généralement sans signification clinique; aucun signe de pro-arythmie n'a été observé (voir 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 ne reflètent pas nécessairement ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques portant sur 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 évaluer leur fréquence.

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse

Le chlorhydrate de granisétron oral a été administré soit en dose unique, soit en doses fractionnées 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 observés dans les essais cliniques de chimiothérapie d'une journée

	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable associé au chlorhydrate de granisétron oral (1,0 mg deux fois par jour ou 2,0 mg une fois par jour)
	(n = 1322)
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 pour les autres médicaments de cette classe, de rares réactions d'hypersensibilité, parfois graves (par ex., anaphylaxie, essoufflement, hypotension, urticaire) ont été signalées.

Nausées et vomissements provoqués par la radiation

Lors d'essais cliniques contrôlés, les effets indésirables signalés par des patients ayant reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés et une radiation concomitante étaient semblables à ceux signalés par des patients ayant reçu 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 dans cette population de patients. Le Tableau 2 répertorie les effets indésirables (> 5 %) survenus chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de granisétron en comprimés ou placebo.

Tableau 2 Principaux effets indésirables signalés lors des essais cliniques – Nausées et vomissements provoqués par la radiation

	Pourcentage de patients présentant un effet indésirable associé au chlorhydrate de granisétron oral 1,0 mg deux fois par jour	Pourcentage de patients présentant un effet 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 observés au cours des essais cliniques ($\leq 1\%$)

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Le profil d'innocuité du chlorhydrate de granisétron a été évalué chez 3269 patients ayant reçu le chlorhydrate de granisétron par voie intraveineuse (2 à 160 mcg/kg) et chez 2600 patients ayant reçu 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 émétisantes. La terminologie employée dans l'énumération des effets indésirables ci-dessous est fondée 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 présenté un effet indésirable du type mentionné, au moins une fois pendant leur traitement par le chlorhydrate de granisétron.

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

Effets indésirables fréquents : survenus à une ou à plusieurs reprises chez au moins 1 sujet sur 100.

Effets indésirables peu fréquents : survenus chez moins de 1 sujet sur 100 mais chez au moins 1 sujet sur 1000.

Effets indésirables rares : survenus chez moins de 1 sujet sur 1000.

De nombreux effets indésirables sont observés chez les patients traités par 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 : Gonflement 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 orthostatique, tachycardie, arythmie ventriculaire, angine de poitrine et fibrillation auriculaire
Système gastro-intestinal :	Fréquents : Baisse de l'appétit Peu fréquents : Sécheresse buccale, 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, vomissements
Système lymphatique et sanguin :	Rare : Prolongement du temps de coagulation, éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie
Métabolisme 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, vertiges
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 d'injection
Sens spéciaux :	Peu fréquents : Altération du goût Rare : Vision troublée
Appareil génito-urinaire :	Peu fréquents : Dysurie 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 d'innocuité provenant 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 lien avec le granisétron ne peut pas être établi ou exclu, qu'il s'agisse d'un effet unique du médicament ou d'une association avec d'autres facteurs (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS cardiovasculaires et MÉDICAMENTEUSES).

Tout 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'est apparue entre les doses i.v. uniques de 160 mcg/kg de granisétron et les 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 examinées.

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

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

Tout 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

À l'instar d'autres agents sérotoninergiques, le syndrome sérotoninergique, une condition médicale mettant potentiellement la vie en danger, peut survenir lors de l'administration d'un traitement antiémétique par un antagoniste du récepteur 5-HT₃, en particulier avec l'utilisation concomitante d'autres agents qui peuvent agir le système de neurotransmission sérotoninergique, (y compris les triptans, les ISRI, 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 commun [*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 ; voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, ajustement posologique et administration

Chimiothérapie émétsante

Adultes : La posologie recommandée des JAMP Granisetron et administrée par voie orale est de 2 mg le jour de la chimiothérapie. Elle peut être administrée comme dose unique (2 x 1 mg) une heure avant la chimiothérapie ou comme dose fractionnée de 1 mg une heure avant la chimiothérapie, suivie d'une seconde dose de 1 mg 12 heures après une chimiothérapie. Le besoin d'administrer d'autres doses 24 heures ou plus après la chimiothérapie n'a pas été examiné.

Personnes âgées : Les données cliniques disponibles permettent de croire que les réductions posologiques ne peuvent pas être nécessaires chez cette population de patients (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants : voir 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 du chlorhydrate de granisétron 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 (irradiation corporelle totale ou radiation abdominale fractionnée)

Adultes : La posologie des JAMP Granisetron recommandée chez les adultes et administrée 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.

Personnes âgées : Les données cliniques disponibles permettent de croire que les réductions posologiques ne sont pas être nécessaires chez cette population de patients (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le surdosage des JAMP Granisetron. 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, veuillez communiquer avec 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). Après l'une exposition à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante, les cellules entérochromaffines de muqueuse libèrent de la sérotonine, qui stimule les récepteurs 5-HT₃ périphériques situés sur les terminaisons du nerf vague et centralement dans le noyau du faisceau solitaire. Le granisétron semble exercer son effet antiémétique par l'antagonisme de la stimulation des afférences vagales induites par la sérotonine.

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

Pharmacodynamie

Chez les sujets en bonne santé, le chlorhydrate de granisétron n'a pas produit de changements constants ou significatifs sur le plan clinique : pouls, tension artérielle, ECG.

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

Pharmacocinétique

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Injection :

Chez les patients adultes atteints du cancer soumis à une chimiothérapie et chez les volontaires en bonne santé, la 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				

Dose orale :

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) :

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, 2 fois par jour, pendant 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]
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 l'administration 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. La biotransformation comporte une N-déméthylation et une oxydation du cycle aromatique, suivies d'une conjugaison.

Excrétion : Chez les volontaires en bonne santé, 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 comporte une N-déméthylation et une oxydation du cycle aromatique, suivies d'une conjugaison.

Populations particulières et conditions

Enfants : 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.

Personnes âgées : Chez les personnes âgées (âge moyen : 71 ans) ayant reçu une seule dose intraveineuse de 40 mcg/kg, les paramètres pharmacocinétiques se situaient dans les limites observées chez les jeunes sujets (âge moyen : 29 ans). Bien que la demi-vie d'élimination ait été prolongée et que toute la clairance plasmatique soit réduite dans le groupe de personnes âgées, comparativement aux jeunes sujets, 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 (ASC) de concentration plasmatique-temps (voir 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 entre l'une ou l'autre population (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacocinétique menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique due à une affection néo-plastique du foie a révélé que la clairance totale avait diminué de moitié environ, et que l'aire moyenne sous la courbe des concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) avait presque doublé 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 en bonne santé (N=12), la clairance plasmatique totale était numériquement plus élevée dans le groupe atteint d'insuffisance rénale (43 L/h) par rapport aux volontaires en bonne santé (32 L/h). L'aire moyenne sous les valeurs de courbe de temps de concentration plasmatique était analogue entre les deux groupes de sujets.

Patients atteints d'un cancer : Après 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 % (voir le Tableau 3). Les données disponibles ne permettent pas de comparaison formelle de la demi-vie d'élimination ou de la clairance entre les volontaires et les patients atteints d'un cancer ayant reçu le chlorhydrate de granisétron administré par voie orale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les JAMP Granisetron sont pelliculés blancs, de forme triangulaire biconvexe, 7,4 mm x 7,1 mm, portant l'inscription « G1 » d'un côté.

Chaque comprimé renferme 1 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate de granisétron.

Ingrédients non médicinaux : Lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate sodique d'amidon, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol et talc

Les JAMP Granisetron sont présentés sous bandes alvéolées thermoformées en aluminium / PVC de 5 comprimés (boîte de 10 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicale

Nom propre : chlorhydrate de granisétron

Nom chimique : Chlorhydrate de 1-méthyl-N-[(1*R*,3*r*,5*S*)-9-méthyl-9-azabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide

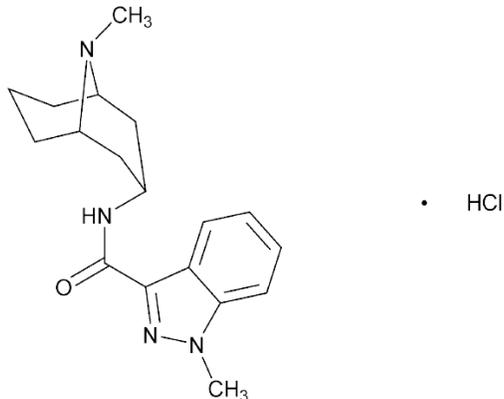
1*H*-Indazole-3-carboxamide, 1-méthyl-*N*-(-9-méthyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-, monochlorhydrate, *endo*-

Monochlorhydrate de 1-méthyl-*N*-(-*endo*-9-méthyl-9-azabicyclo[3,3,1]non-3-yl)-1*H*-indazole-3-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

Chlorhydrate de granisétron :	$C_{18}H_{24}N_4O \cdot HCl$	348,88
Granisétron :	$C_{18}H_{24}N_4O$	312,4

Formule structurelle :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou presque blanche. Le chlorhydrate de granisétron est librement soluble dans l'eau, faiblement soluble dans la chlorure de méthylène et légèrement soluble dans le méthanol. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % se situe entre 4,0 et 6,5. Le point de fusion du chlorhydrate de granisétron est d'environ 292 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Les JAMP Granisetron (1 mg de granisetron sous forme de chlorhydrate) de JAMP Pharma Corporation, ont répondu aux critères relatifs à la dispense de la démonstration de la bioéquivalence, fondée sur le système de classification des produits biopharmaceutiques (BCS), comparativement au produit de référence canadien, NAT-Granisetron (1 mg de granisetron sous forme de chlorhydrate); Natco Pharma (Canada Inc.).

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie:

Comprimés :

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

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

Paramètres d'efficacité	Dose orale de chlorhydrate de granisetron			
	0,25 mg 2 fois par jour (n=229) %	0,5 mg 2 fois par jour (n=235) %	1,0 mg 2 fois par jour (n=233) %	2,0 mg 2 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, de la carboplatine, de la cisplatine (20mg/m ² à 50 mg/m ²), de la dacarbazine, de la doxorubicine et de l'épirubicine.			
2	Absence de vomissements, de nausées modérées ou sévères, de médicament de secours; pas de retrait ni d'abandon durant 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, à répartition aléatoire, à double aveugle, a comparé le chlorhydrate de granisetron 1,0 mg administré par voie orale, deux fois par jour, le chlorhydrate de granisetron par voie orale plus la 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 par le chlorhydrate de granisetron plus la dexaméthasone était sensiblement meilleur que celui du traitement par le chlorhydrate de granisetron seul ou celui du traitement par la métoclopramide plus 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)

Paramètres d'efficacité	Traitement antiémétique		
	Le chlorhydrate de granisétron 1,0 mg administré par voie orale 2 fois par jour	Le chlorhydrate de granisétron 1,0 mg administré par voie orale 2 fois par jour plus la dexaméthasone 12 mg i.v.	Le métoprolamide 7 mg/kg i.v. plus la dexaméthasone 12 mg i.v.
	(n=119) %	(n=117) %	(n=121) %
Réponse complète ¹	52	65*	52
Pas de vomissements	56	66	52
Pas de nausées	45	57	39
<p>1 Absence d'épisodes émétiques, de nausées modérées ou graves, de médicament de secours; pas de retrait, ni d'abandon durant la période de traitement.</p> <p>* Statistiquement significatif (p<0,05) contre le chlorhydrate de granisétron seul administré par voie orale et contre la métoprolamide plus la dexaméthasone.</p>			

La troisième étude comparait les schémas posologiques d'une fois par jour contre ceux de deux fois par jour avec 2 mg/jour de granisétron administré par voie orale chez 700 patients. Environ 50 % de patients qui ont reçu 2 mg/jour de granisétron administrés soit en dose unique (n = 344) ou en doses fractionnées (n = 356), étaient exempts d'épisodes émétiques et de nausées et 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 provoqués par la radiation :

Dose orale :

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 :

Lors d'un essai à double aveugle avec répartition aléatoire, le chlorhydrate de granisétron en comprimés, à raison de 2 mg/jour, a procuré une protection antiémétique sensiblement accrue à 18 patients recevant une irradiation corporelle totale comparativement aux patients appartenant à un

groupe témoin négatif historique ayant reçu des antiémétiques conventionnels (qui n'étaient pas des antagonistes 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 par 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 ayant reçu les JAMP Granisetron ont également présenté quelques épisodes émétiques importants au cours du premier jour de la radiation et au cours des quatre jours de traitement, comparativement aux patients appartenant au groupe témoin négatif historique. Le délai médian précédant le premier épisode émétique était de 36 heures chez les patients qui ont reçu les JAMP Granisetron.

Radiation abdominale fractionnée :

L'efficacité du chlorhydrate de granisétron à raison de 2 mg/jour a été évaluée dans un essai à répartition aléatoire, à double aveugle et contrôlé par placebo de 260 patients. Le chlorhydrate de granisétron en comprimés a été administré 1 heure avant la radiation, composé de jusqu'à 20 fractions par jour de 180 à 300 cGy chacune. Les exceptions concernaient 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 par le chlorhydrate de granisétron en comprimés (n=134) ont connu un délai sensiblement plus long avant le premier épisode de vomissements (35 contre 9 jours, p < 0,001) par rapport aux patients qui ont reçu le placebo (n=126). Dans l'ensemble, 58 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de granisétron n'ont pas vomi par rapport à 42 % des patients qui ont reçu un placebo (p=0,0047).

Les patients traités par le chlorhydrate de granisétron en comprimés ont également connu un délai sensiblement plus long avant le 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 ayant 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

On a effectué des études de liaison à l'aide de radioligands dans les préparations de membranes cérébrales de rats et de cobayes. Le granisétron semble posséder une grande spécificité pour le récepteur 5-HT₃, tout en présentant une affinité négligeable avec 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 -adréno-récepteurs; la dopamine-D₂, l'histamine-H₁, la benzodiazépine, la picrotoxine ou les sites de liaison d'opioïdes.

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

- 1) Bradycardie transitoire (le réflexe de Von Bezold-Jarisch) après une injection intraveineuse de

- 5-HT chez les rats anesthésiés ($CI_{50} = 0,7$ mcg/kg).
- 2) Contactions induites par 5-HT dans l'iléon isolé de cobayes ($pA_2 = 8,1$).
 - 3) Tachycardie après une injection 5-HT dans les artères carotides du cœur isolé du lapin ($pA_2 = 10,7$).

Deux métabolites du granisétron (hydroxy-7 et déméthyl) ont entravé le réflexe de Von Bezold-Jarisch chez les rats anesthésiés moyennant des concentrations analogues à celles du composé d'origine. Cependant, les concentrations plasmatiques faibles de ces métabolites par rapport au composé d'origine permettent de croire qu'ils ne sont pas susceptibles de jouer un rôle important après l'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 la cisplatine, la doxorubicine + le cyclophosphamide ou l'irradiation-X. L'efficacité antiémétique maximale chez les furets semblait être atteinte après l'administration d'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.

Cependant, le granisétron s'est avéré inefficace comme antiémétique lors d'une expérience de vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien et une expérience de vomissements provoqués par la morphine chez le furet, signe qu'antagonisme au niveau des récepteurs dopaminergiques D_2 et des récepteurs d'opioïdes n'interviendrait pas dans son mode d'action.

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

Effets digestifs : Le granisétron (0,1 à 1,0 mg/kg par voie s.c.) était associé à la réduction de la production d'excréments sous forme de boulettes chez les souris conscientes, signe d'un effet de constipation.

Effet sur la reproduction : Le granisétron inhibait les contractions provoquées par 5-HT de l'utérus des rats non gravides *in vitro* moyennant une CI_{50} de 5,9 mM.

Pharmacocinétique lors des essais précliniques :

La pharmacocinétique et l'ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination) 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. Des 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 équivalant approximativement à 3 L/kg chez les deux espèces reflétait l'absorption tissulaire importante prévue d'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 (dose de 2 à 4 %) 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 plasmatiques relativement courtes ont été observées (environ 0,7 heures) et la cinétique linéaire a été indiquée par les augmentations proportionnelles de l'ASC plasmatique avec la dose de granisétron. Comme prévu, on n'a observé aucune accumulation sur les doses quotidiennes répétées.

Une absorption complète du ¹⁴C-granisétron 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 *per os*) 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 *per os* ; chiens : environ 80 % à 10 mg/kg *per os*), puisque la production accrue de médicaments a partiellement saturé 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 ¹⁴C-granisétron à des 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 aient été 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.

Le 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 (l'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 dernières) 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 la matière fécale 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 l'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 la matière fécale. 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 l'administration de la dose.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du granisétron résulte essentiellement de la stimulation du SNC. Les valeurs DL₅₀ par la voie intraveineuse se situent dans la plage de 14 à 25 mg/kg chez les rats et les souris.

Le DL₅₀ 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 DL₅₀ 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 qui se limitaient à 9 mg/kg/jour. L'examen histopathologique a démontré une augmentation de la teneur en graisse du foie chez la plupart de femelles à 6 mg/kg/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/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/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/jour, représentant un facteur d'environ 3 sur la dose clinique maximale quotidienne prévue du chlorhydrate de granisétron.

Études de toxicité chroniques

Le 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 dose consécutive au 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/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/jour. Même s'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 proportion du foie occupée par les foyers a démontré que les hausses comparées aux témoins se limitaient à la dose élevée. Ces résultats définissent clairement 5 mg/kg/jour comme étant une dose sans effet, à laquelle le médicament ne provoque pas la production de foyers hépatiques ou ne provoque pas d'hyperplasie. L'analyse morphométrique a également montré qu'à la dose élevée, la proportion du foie occupée par les foyers a régressé après l'interruption du traitement.

Lors d'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/jour, bien que des changements histopathologiques n'aient 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 de selles molles. Des vomissements et des convulsions cloniques isolées ont également été observés. Un mâle recevant une dose élevée est mort le 181^e jour n'ayant montré aucun signe antérieur de maladie; la cause du décès n'a pas pu être établie. Aucun effet toxique n'a été décelé suite à la dose intermédiaire de 1,5 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de 12 mois chez le chien, la dose élevée (5 mg/kg/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

Lors d'une étude de 24 mois sur la carcinogénèse, les souris ont été traitées par voie orale avec du granisétron 1,5 ou 50 mg/kg/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/jour (5000 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain). Aucune augmentation des tumeurs hépatiques n'a été observée chez les souris à une dose de 5 mg/kg/jour (500 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain).

Lors d'une étude de 24 mois sur la carcinogénèse, les rats ont été traités par voie orale avec 1,5 ou 50 mg/kg/jour de granisétron. En raison des manifestations de la toxicité, la dose de 50 mg/kg a été réduite à 25 mg/kg/jour (2500 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain) à partir de la 59^e 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/jour (500 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain) et plus et chez les femelles ayant reçu une dose de 50 mg/kg/jour (5000 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain). Aucune augmentation des tumeurs hépatiques n'a été observée chez les rats à une dose de 1 mg/kg/jour (100 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain) chez les mâles et 5 mg/kg/jour (500 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain) 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 intraveineuse recommandée chez l'être humain). 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/jour (10000 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain), 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 par le granisétron à raison de 5 mg/kg/jour (500 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain).

Études sur la mutagénèse

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. Le granisétron n'a pas provoqué de mutation génique dans le test d'Ames portant sur les bactéries *Salmonella* et les *E. coli*, ni dans un test sur des lignées cellulaires de lymphome de souris. Aucune preuve de lésions chromosomiques n'a été observée dans les lymphocytes humains *in vitro* ou dans un test du micronoyau chez les souris aux doses allant jusqu'à 1800 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain. 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 non programmée d'ADN (UDS) dans les hépatocytes du rat *in vitro* (ou *in vivo* aux doses atteignant jusqu'à 35000 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain). Une augmentation apparente de la synthèse non programmée d'ADN a été constatée dans des cellules HeLa exposées *in vitro* au granisétron lorsque la synthèse d'ADN a été mesurée par le compteur à scintillation après avoir incorporé de la thymidine radioactive à la préparation. Cependant, lorsque cet essai a été répété en utilisant une méthodologie autoradiographique plus définitive et un examen microscopique des cellules HeLa, l'essai s'était avéré négatif pour la synthèse non programmée d'ADN (UDS). Il est probable que la synthèse non programmée d'ADN (UDS) apparente dans l'étude initiale était, en fait, une réflexion de la synthèse d'ADN dans les cellules subissant la division normale.

Reproduction

Lors d'une étude sur la reproduction et la fertilité menée chez les rats, le granisétron aux doses sous-cutanées allant jusqu'à 6 mg/kg/jour (600 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain) n'a eu aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine.

À des doses ayant provoqué des effets toxiques chez la mère, le granisétron administré par voie intraveineuse [allant jusqu'à 9 mg/kg/jour (900 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain) chez les rats, et allant jusqu'à 3 mg/kg/jour (300 fois la dose intraveineuse recommandée chez l'être humain) 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-hydroxytryptamine₃ 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. 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) 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 de produit, NAT-GRANISETRON (JAMP Granisetron USP). Natco Pharma (Canada) Inc., Mississauga, Ontario. Numéro de contrôle de la présentation : 169676; Date de révision : le 19 février 2016.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **JAMP Granisetron**
Chlorhydrate de granisétron

Le présent feuillet constitue la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiées à la suite de l'homologation des JAMP 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 les JAMP Granisetron. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

A PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament :

Les JAMP Granisetron font partie d'un groupe de médicaments appelé « antiémétiques » et ne peuvent être obtenus que sur ordonnance médicale d'un médecin.

Les JAMP Granisetron visent à prévenir la nausée (malaises) et les vomissements qui pourraient survenir à la suite de la chimiothérapie ou de la radiothérapie du cancer.

Comment ce médicament agit-il ?

La chimiothérapie et la radiothérapie anticancéreuses provoquent la libération de la sérotonine, une substance naturelle dans le corps. La sérotonine peut causer des nausées et des vomissements. Le granisétron, le principe actif dans les JAMP Granisetron, inhibe l'action de la sérotonine et contribue à prévenir les nausées et les vomissements.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

- Vous ne devez pas prendre les JAMP Granisetron si vous êtes allergique au granisétron ou à l'un des ingrédients de sa composition.
- Si vous prenez de l'apomorphine.

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de granisétron

Ingrédients non médicinaux :

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : lactose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropyl méthylcellulose, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc.

Formes posologiques :

Les JAMP Granisetron sont disponibles en une seule dose : comprimés de 1 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

- Vous êtes allergiques aux antiémétiques analogues tels que le mésylate de dolasétron (Anzemet[®]) ou l'ondansétron (Zofran[®]).

- Si vous êtes enceinte, si vous envisagez une grossesse ou si vous allaitez.
- Vous avez des problèmes du foie.
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques.
- Vous avez une intolérance au galactose, une carence en lactase (intolérance au lactose) ou des problèmes liés à l'absorption du glucose-galactose puisque les JAMP Granisetron contiennent 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 de la douleur ou votre estomac est gonflé.
- Vous prenez d'autres médicaments, y compris les médicaments que vous pouvez acheter sans ordonnance et les produits à base d'herbes médicinales.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare mais potentiellement fatale qui peut survenir si vous prenez les JAMP 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. N'oubliez pas de mentionner à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez.

Puisque les JAMP Granisetron peut entraîner la somnolence, vous devez éviter de conduire des véhicules et d'utiliser des machines dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez que le médicament ne modifie pas votre vigilance.

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 la médecine douce.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Posologie habituelle pour adulte :

Respectez les consignes de votre médecin sur la fréquence avec laquelle vous prenez 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; dans le cas contraire ou si vous avez des questions, vous devez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Ne prenez pas plus de comprimés ou ne prenez pas vos comprimés plus souvent que prescrit par votre médecin.

Surdosage :

Si vous prenez accidentellement plus de comprimés que prescrit par votre médecin, communiquez immédiatement votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison le plus proche, même en l'absence de malaises.

En cas de surdose du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou un

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre un comprimé à l'heure prévue, prenez-le dès que vous vous souvenez de l'avoir manqué.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES A PRENDRE

En cas de réactions allergiques (par ex, essoufflement, baisse de la pression artérielle, boursoufflures cutanées ou urticaires), communiquez immédiatement avec votre médecin. Ne prenez plus ce médicament à moins que votre médecin vous l'indique.

Vous pourriez avoir des céphalées, de la constipation, de la faiblesse, de la somnolence, de la diarrhée ou de la douleur abdominale en prenant les JAMP Granisetron. Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre le médicament mais vous devez informer votre médecin de ces symptômes.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MARCHE À SUIVRE

Symptôme / effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale immédiate
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare Réactions allergiques – les symptômes comprennent : enflure de la bouche, de la gorge, difficultés respiratoires, rougeurs, urticaires, augmentation du rythme cardiaque.			✓
Perturbations du rythme cardiaque – étourdissements, palpitations (rythme cardiaque rapide, battements plus forts que d'habitude ou rythme irrégulier), douleur thoracique, évanouissements			✓
Syndrome sérotoninergique – symptômes qui peuvent être observés lorsque les JAMP Granisetron sont pris avec d'autres médicaments : -Fièvre, transpirations, tremblements en suant, diarrhée, nausée, vomissements. -Tremblements des muscles, secousses, mouvements convulsifs ou rigidité, réflexes d'hyperactivité, perte de coordination -Rythme cardiaque			✓

rapide, changements de la pression artérielle -Confusion, agitation, nervosité, hallucinations, sautes d'humeur, inconscience et coma			
--	--	--	--

1

La présente liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tous les effets indésirables imprévus observés lors de la prise de JAMP Granisetron, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT ?

Conserver à température ambiante, entre 15 et 30 °C.

La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'étiquette. N'utilisez pas ce médicament après cette date. Conservez votre médicament dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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 en savoir davantage au sujet de JAMP- Pregabalín, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>), le site Web du fabricant (www.jamppharma.com), ou en téléphonant le 1-866-399-9091.

Cette notice est préparée par
Jamp Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3

Date de révision : 13 janvier 2020