

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **CHLORHYDRATE DE GRANISÉTRON INJECTABLE**

Chlorhydrate de granisétron
1 mg/mL de granisétron sous forme de chlorhydrate, fioles de 1 mL et 4 mL

Stérile

Standard Oméga

**Antiémétique
(Antagoniste du récepteur 5-HT₃)**

Laboratoires Oméga Limitée
11177 Hamon
Montréal, QC
H3M 3E4

Date de révision:
12 janvier 2024

Numéro de contrôle: 276378

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
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES.....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	17
TOXICOLOGIE	19
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

Pr CHLORHYDRATE DE GRANISETRON INJECTABLE

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux
Injection IV	Fioles de 1 mL et 4 mL / Injection de 1 mg/mL	Chlorure de sodium, alcool benzylique, acide citrique monohydraté, eau pour injection et acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH. CONTIENT DE L'ALCOOL BENZYLIQUE.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable (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 haute dose.

Personnes âgées (> 65 ans)

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

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

Enfants

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

CONTRE-INDICATIONS

- Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable (chlorhydrate de granisétron) est contre-indiqué en présence d'une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses composants. Pour obtenir la liste complète des composants, voir **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- L'administration concomitante de Chlorhydrate de Granisétron Injectable et d'apomorphine est contre-indiquée, car de l'hypotension profonde et des évanouissements ont été signalés lors de l'administration d'apomorphine et d'un autre antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et 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 de ce médicament 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 de Chlorhydrate de Granisétron Injectable.

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, on a incorporé du granisétron à la nourriture de rats. L'incidence de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires a nettement augmenté chez les rats mâles recevant 5 mg/kg par jour ainsi que chez les rats des deux sexes recevant 25 mg/kg par jour. Il n'y a eu aucune augmentation de la fréquence des tumeurs hépatiques dans le groupe recevant 1 mg/kg par jour (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Dans une autre étude de carcinogénèse de 24 mois, on a incorporé du granisétron à la nourriture de souris, à des doses de 1, 5 et 50 mg/kg par jour. À la dose de 50 mg/kg par jour, il y a eu une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles. Il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative des tumeurs hépatiques chez les souris recevant 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Appareil cardiovasculaire

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

Appareil digestif

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable 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 Injectable à des patients atteints de nausées et de vomissements provoqués par la chimiothérapie masque une distension gastrique et/ou un iléus en évolution. Les patients qui manifestent des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent faire l'objet de surveillance après l'administration de Chlorhydrate de Granisétron Injectable.

Sensibilité / résistance

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

Manifestations de type syndrome sérotoninergique / syndrome malin des neuroleptiques

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

Populations particulières

Femmes enceintes : L'emploi du chlorhydrate de granisétron n'a pas fait l'objet d'étude et n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Les études de reproduction, chez des rates gestantes recevant jusqu'à 9 mg/kg par jour par voie intraveineuse et chez des lapines gestantes recevant jusqu'à 3 mg/kg par jour par voie intraveineuse, n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou de nocivité fœtale imputable au granisétron (voir **TOXICOLOGIE**, Reproduction).

Femmes qui allaitent : On ne sait pas si le granisétron passe dans le lait maternel de la femme. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement avec le Chlorhydrate de Granisétron Injectable.

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) :

Dans les essais cliniques, on a traité par du chlorhydrate de granisétron par voie intraveineuse 713 patients âgés d'au moins 65 ans et, sur les 325 patients de 65 ans et plus ayant reçu du chlorhydrate de granisétron oral, 298 étaient âgés de 65 à 74 ans et 27 étaient âgés d'au moins 75 ans. L'efficacité et l'innocuité de ce médicament n'ont pas paru dépendre de l'âge (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Renseignements pour les patients

Effet sur la capacité d'opérer une machine ou de conduire

Chez des sujets sains, on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent sur l'EEG au repos ni sur les résultats de tests psychométriques effectués après l'administration intraveineuse de chlorhydrate de granisétron à toute dose étudiée (jusqu'à 200 mcg/kg). Il n'existe pas de données

se rapportant à l'effet du chlorhydrate de granisétron sur les facultés de conduite. Quelques cas de somnolence ayant été signalés dans les essais cliniques, on doit aviser les patients d'éviter de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines dangereuses jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement médicamenteux n'a pas d'effet défavorable sur leurs facultés.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Les manifestations indésirables qui ont été signalées le plus souvent par les sujets recevant du chlorhydrate de granisétron par voie intraveineuse dans les essais de chimiothérapie d'une journée sont : céphalées, asthénie, somnolence, diarrhée, constipation et douleurs abdominales (voir le tableau 1 pour la fréquence de ces manifestations). La relation causale avec du chlorhydrate de granisétron n'a été reconnue que pour deux de ces manifestations indésirables fréquentes, à savoir la constipation et les céphalées.

À l'instar des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des cas de modifications de l'ECG, y compris de prolongation de l'intervalle QT, ont été signalés avec le chlorhydrate de granisétron. Ces modifications de l'ECG associées au chlorhydrate de granisétron étaient mineures et généralement sans importance sur le plan clinique, et aucun signe de pro-arythmie n'a été observé (voir aussi **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire**, **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**, **Réactions indésirables signalées après la commercialisation**).

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Le chlorhydrate de granisétron a été administré par voie intraveineuse en une seule dose. Les principaux agents chimiothérapeutiques administrés ont été le cisplatine et le cyclophosphamide. Des solutions intraveineuses ont aussi été administrées durant la période de 24 heures suivant l'administration intraveineuse de chlorhydrate de granisétron. Les manifestations indésirables ont été notées pendant 7 jours quand le chlorhydrate de granisétron était administré lors d'un seul jour et pendant au plus 28 jours quand il était administré pendant 7 ou 14 jours. En l'absence de groupe placebo, il est difficile de juger de l'imputabilité des manifestations indésirables observées au traitement par le chlorhydrate de granisétron.

Le tableau 1 indique la fréquence des six manifestations indésirables le plus souvent signalées par les sujets traités par le Chlorhydrate de Granisétron Injectable dans les essais de chimiothérapie d'une journée. Ce tableau ne comprend pas les manifestations couramment associées aux agents chimiothérapeutiques ou aux cancers sous-jacents.

Tableau 1. Principales manifestations indésirables dans les essais cliniques de chimiothérapie d'une journée

	<u>Pourcentage de cas avec manifestation indésirable</u> Intraveineux Chlorhydrate de Granisétron Injectable (10-40 mcg/kg) (n = 1519)
Céphalées	14 %
Asthénie	5 %
Somnolence	4 %
Diarrhée	5 %
Constipation	4 %
Douleurs abdominales	3 %

La relation causale avec le chlorhydrate de granisétron n'a été reconnue que pour deux des manifestations indésirables fréquentes, à savoir la constipation et les céphalées. Comme les autres médicaments de sa classe, le chlorhydrate de granisétron a été associé à de rares réactions d'hypersensibilité, parfois sévères (p. ex. anaphylaxie, essoufflement, hypotension, urticaire).

Réactions indésirables peu courantes (< 1 %) observées au cours des essais cliniques

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

On a évalué l'innocuité du chlorhydrate de granisétron chez 3269 sujets traités par la forme injectable (2 à 160 mcg/kg) dans des essais cliniques avec des chimiothérapies anticancéreuses émétisantes d'une journée et de plusieurs jours. La terminologie employée dans l'énumération des manifestations indésirables ci-dessous est fondée sur le dictionnaire COSTART. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des sujets ayant éprouvé un effet indésirable du type mentionné, au moins une fois pendant leur traitement par du chlorhydrate de granisétron.

Les manifestations indésirables sont d'abord divisées selon l'appareil ou le système, puis énumérées par ordre décroissant de fréquence, en respectant les définitions suivantes :

Les manifestations **fréquentes** sont celles survenues une ou plusieurs fois dans au moins 1 cas sur 100;

Les manifestations **peu fréquentes** sont celles survenues dans moins de 1 cas sur 100 mais au moins 1 cas sur 1 000;

Les manifestations **rares** sont survenues dans moins de 1 cas sur 1 000.

De nombreuses manifestations indésirables surviennent chez les sujets traités par chimiothérapie anticancéreuse. Sont incluses ci-dessous toutes les manifestations indésirables sauf celles pour lesquelles le médicament est peu probablement en cause, celles signalées en terme général trop imprécises pour être informatives et celles qui figurent déjà au tableau 1.

Organisme entier :	Fréquentes: Douleur abdominale. Peu fréquentes: Gonflement de l'abdomen, frissons, fièvre, malaises Rares: Réaction allergique, douleur thoracique
---------------------------	---

Appareil cardiovasculaire :	Peu fréquentes: Hypertension artérielle, hypotension artérielle, migraine, syncope, vasodilatation Rares: Arythmie, bradycardie, palpitations, hypotension orthostatique, tachycardie, arythmie ventriculaire, angine de poitrine, fibrillation auriculaire
Appareil digestif :	Fréquentes: Baisse de l'appétit Peu fréquentes: Sécheresse de la bouche, dyspepsie, flatulence, ictère, anomalies fonctionnelles hépatiques [élévation de l'ASAT et de l'ALAT (> 2 fois la limite supérieure de la normale)], nausées. Rares: Hémorragie gastro-intestinale, coma hépatique, iléus, atteinte hépatique, méléna, vomissements
Sang et système lymphatique :	Rares: Allongement du temps de coagulation, éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombopénie
Métabolisme et nutrition :	Peu fréquentes: Hypokaliémie Rares: Bilirubinémie, œdème, hyperphosphatémie, hyponatrémie
Système nerveux :	Peu fréquentes: agitation, anxiété, étourdissements, sensations d'être drogué, insomnie, nervosité, paresthésie, tremblements Rares: Coma, dépersonnalisation, crise de grand mal, vertiges
Appareil respiratoire :	Peu fréquentes: Dyspnée, hoquet Rares: Épistaxis, rhinite, sinusite
Peau et annexes cutanées :	Peu fréquentes: Prurit, éruption, transpiration Rares: Photosensibilité
Recherches spéciales :	Rares: Douleur au point d'injection
Sens :	Peu fréquentes: Altération du goût Rares: Vision anormale
Appareil génito-urinaire :	Peu fréquentes: Dysurie Rares: Incontinence urinaire

Réactions indésirables observées après la commercialisation

Les données de l'innocuité post-commercialisation portent sur plus de 4 millions de patients et sont conformes aux données de l'innocuité tirées des essais cliniques.

De rares cas d'arrêt cardiaque, de fibrillation ventriculaire, de tachycardie ventriculaire, de prolongation de l'intervalle QT à l'ECG, de mort soudaine et de syncope ont été signalés après la commercialisation. Certains rapports montraient un lien temporel avec le granisétron et la plupart des cas était associés à des facteurs confusionnels tels que des médicaments concomitants, des antécédents médicaux et/ou des facteurs de risque connus. Le lien entre le granisétron ne peut être ni établi ni exclu, qu'il s'agisse d'un effet du médicament seulement ou d'une association à d'autres facteurs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Appareil cardiovasculaire** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

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

Le granisétron n'est ni un inducteur, ni un inhibiteur du cytochrome P₄₅₀, le système enzymatique qui intervient dans le métabolisme des médicaments.

À l'instar des autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des cas de modifications de l'ECG, y compris de prolongation de l'intervalle QT, ont été signalés avec le chlorhydrate de granisétron. Ces modifications de l'ECG associées au chlorhydrate de granisétron étaient mineures et généralement sans importance sur le plan clinique, et aucun signe de pro-arythmie n'a été observé. Toutefois, cela pourrait avoir des conséquences cliniques chez les patients qui prennent en concomitance des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT et/ou qui sont arythmogènes.

Syndrome sérotoninergique

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée, ajustement posologique et administration

Chimiothérapie émétisante

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

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

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

Insuffisants rénaux : Selon les données cliniques dont on dispose, il ne semble pas nécessaire de diminuer la posologie chez cette population.

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

Reconstitution :
Solutions diluées

Préparation de la solution à perfuser :

Pour préparer la solution de Chlorhydrate de Granisétron Injectable pour perfusion IV, transférer de manière aseptique la quantité appropriée de solution injectable de chlorhydrate de granisétron dans le volume désiré de l'une des solutions suivantes: mannitol à 20 %, chlorure de sodium à 0,9 % et dextrose à 5 % (voir **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**).

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique à une surdose de chlorhydrate de granisétron. En cas de surdosage, administrer un traitement symptomatique. Des surdoses ont été rapportées avec les formes intraveineuse et orale. On a signalé des cas de surdosage atteignant 38,5 mg de chlorhydrate de granisétron injectable, sans symptôme ou avec seulement l'apparition d'une légère céphalée.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de granisétron est un antagoniste sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). Après 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 pour les autres sites de liaisons des récepteurs 5-HT ou des récepteurs dopaminergiques D₂.

Pharmacodynamie

Chez les sujets sains, le chlorhydrate de granisétron n'a pas provoqué de modifications constantes ou significatives sur le plan clinique du pouls, de la pression artérielle ou de l'ECG. Il n'y a eu aucun signe d'altération de la performance psychomotrice à des doses intraveineuses allant jusqu'à 200 mcg/kg IV. Le chlorhydrate de granisétron n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de prolactine ou d'aldostérone à des doses intraveineuses uniques atteignant 300 mcg/kg ou après des doses intraveineuses multiples de 40 mcg/kg pendant 5,5 jours.

Pharmacocinétique

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

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

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques après la perfusion intraveineuse d'une dose unique de 40 mcg/kg de chlorhydrate de granisétron chez des adultes cancéreux recevant une chimiothérapie et chez des volontaires

	Pic plasmatique (ng/mL)	Demi-vie plasmatique terminale (h)	SSC (ng•h/mL)	Clairance totale (L/h)
Sujets cancéreux (N = 14)				
Moyenne	63,8*	8,95*	167*	25,8*
Étendue	18,0 à 176	0,90 à 31,1	26,0 à 294	8,92 à 95,2
Jeunes adultes volontaires de 21 à 42 ans (N = 20)				
Moyenne	64,3 ⁺	4,91 ⁺	89,7 ⁺	51,8 ⁺
Étendue	11,2 à 182	0,88 à 15,2	15,6 à 201	11,3 à 176
Volontaires âgés 65 à 81 ans (N = 20)				
Moyenne	57,0 ⁺	7,69 ⁺	115 ⁺	27,1 ⁺
Étendue	14,6 à 153	2,65 à 17,7	37,7 à 240	10,9 à 58,4

* perfusion de 5 minutes ; ⁺ perfusion de 3 minutes

Distribution : Dans l'organisme, le chlorhydrate de granisétron se répartit principalement entre le plasma et les globules rouges, avec un volume moyen de distribution d'environ 3 L/kg. Approximativement 65 % du médicament se fixe aux protéines plasmatiques.

Métabolisme : La clairance du granisétron s'effectue principalement par métabolisme hépatique. La biotransformation comporte une N-déméthylation et une oxydation du cycle aromatique, suivies de conjugaison.

Élimination : Chez des volontaires sains, l'excrétion urinaire du chlorhydrate de granisétron sous forme inchangée est en moyenne de 12 % de la dose administrée en l'espace de 48 heures, le reste de la dose étant excrété sous forme de métabolites; 47 % dans l'urine et 34 % dans les selles. Le

métabolisme du granisétron comporte une N-déméthylation et une oxydation du cycle aromatique, suivies de conjugaison.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de granisétron n'ont pas fait l'objet d'études suffisantes chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées : Chez des sujets âgés (moyenne d'âge 71 ans) ayant reçu une dose intraveineuse unique de 40 mcg/kg, les paramètres pharmacocinétiques se trouvaient dans les limites de ceux des sujets d'un plus jeune âge (moyenne d'âge 29 ans). Même si la demi-vie d'élimination était prolongée et la clairance plasmatique totale réduite chez les sujets âgés par rapport à celles des sujets d'un plus jeune âge, on n'a pas établi de différence significative entre les deux groupes pour le pic plasmatique ou la surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (voir le tableau 2).

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

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacocinétique menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique due à une affection néoplasique du foie a révélé que la clairance totale était diminuée d'environ la moitié et que la surface moyenne sous la courbe (SSC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps était approximativement doublée par rapport à celles des sujets sans insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Bien que la clairance rénale des sujets souffrant d'insuffisance rénale grave (N = 11) ait été inférieure à celle des volontaires sains (N = 12), la clairance plasmatique totale des insuffisants rénaux était numériquement supérieure (43 L/h) à celle des volontaires sains (32 L/h). La surface moyenne sous la courbe était semblable dans les deux groupes de sujets.

Sujets cancéreux : À la suite de l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination terminale moyenne est environ deux fois plus longue chez les sujets cancéreux que chez les volontaires adultes sains, et les valeurs de la clairance sont réduites d'environ 50 % (voir le tableau 2).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les fioles entre 15 et 30°C. Protéger de la lumière et du gel. Jeter 30 jours après la première utilisation.

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable reste stable pendant au moins 24 heures à la température ambiante, entreposé dans des conditions d'éclairage normal (éclairage fluorescent ajouté à la lumière naturelle du jour), dans les solutions suivantes: 20 % de mannitol, 0,9 % de chlorure de sodium ou 5% de dextrose. Comme c'est le cas pour tous les médicaments à usage parentéral, les solutions pour administration intraveineuse doivent faire l'objet d'un examen visuel avant leur administration pour en vérifier la limpidité, l'absence de particules, de précipité, de changement de couleur et de fuite, lorsque la solution et son contenant le permettent. Prendre

toutes les précautions nécessaires pour maintenir la stérilité de la solution de perfusion après sa préparation.

Précautions pharmaceutiques

À titre de précaution générale, ne jamais mélanger le Chlorhydrate de Granisétron Injectable avec d'autres médicaments dans la même solution.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable est disponible sous forme de solution injectable stérile.

Composition

Chaque mL contient 1 mg de granisétron sous forme de chlorhydrate, 0,9 % de chlorure de sodium, 1,0 % d'alcool benzylique, 0,2 % d'acide citrique monohydraté, de l'eau pour injection, de l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

Conditionnement

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable est offert en fioles multidoses de 1 mL et de 4 mL, en verre ambré, disponible en boîtes de dix (10) fioles et d'une (1) fiole, respectivement. Chaque fiole contient 1 mg/mL de granisétron sous forme de chlorhydrate.

Le bouchon n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

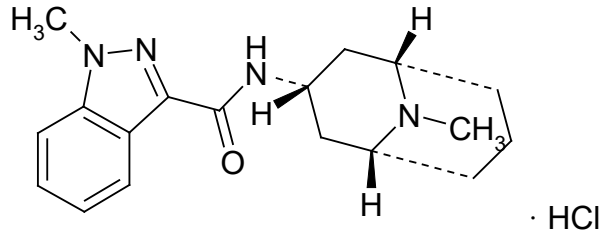
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Chlorhydrate de granisétron

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

Formule et masse moléculaires : Sel de chlorhydrate : C₁₈H₂₄N₄O.HCl; 348,9
Base libre : C₁₈H₂₄N₄O; 312,4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de granisétron est une poudre cohésive, de couleur blanche à blanchâtre, au goût amer. À 20°C, le chlorhydrate de granisétron est facilement soluble dans l'eau et dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Toutes les méthodes analytiques utilisées pour tester le chlorhydrate de granisétron ont démontré que les lots étaient tous composés de la même forme cristalline sans autres corps polymorphes. Le pH d'une solution aqueuse titrée à 1 % se situe entre 4,0 et 6,5. Le point de fusion, avec décomposition, du chlorhydrate de granisétron est entre 295 et 300°C.

ESSAIS CLINIQUES

Nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie

Il a été démontré que le chlorhydrate de granisétron prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse d'une journée ou à cycles réitérés.

Chimiothérapie d'une journée

Dans un essai à double insu contre placebo chez 28 sujets cancéreux, le chlorhydrate de granisétron, administré par perfusion à une dose unique de 40 mcg/kg, s'est révélé significativement plus efficace que le placebo pour prévenir les nausées et les vomissements provoqués par une chimiothérapie au cisplatine (voir le tableau 3).

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

	chlorhydrate de granisétron	Placebo	Valeur-p
Nombre de sujets	14	14	
Réponse en 24 h			
Réponse complète ²	93 %	7 %	<0,001
Pas de vomissements	93 %	14 %	<0,001
Pas plus que de légères nausées	93 %	7 %	<0,001

¹ L'administration de cisplatine a commencé dans les 10 minutes suivant la perfusion intraveineuse de chlorhydrate de granisétron et a continué pendant 1,5 à 3 heures. Les doses moyennes de cisplatine étaient de 86 mg/m² dans le groupe traité par du chlorhydrate de granisétron et de 80 mg/m² dans le groupe témoin.

² Pas de vomissements et pas de nausées d'intensité modérée ou grave.

On a évalué le chlorhydrate de granisétron dans un essai à double insu portant sur la relation dose-effet, chez 353 sujets randomisés et stratifiés pour recevoir du cisplatine à haute dose (> 80 à 120 mg/m²) ou à faible dose (50 à 79 mg/m²). Le tableau 4 présente les taux de réponse des sujets pour les deux strates de cisplatine.

Tableau 4. Prévention des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie - traitement d'une journée par le cisplatine à haute dose et à faible dose¹

Dose de chlorhydrate de granisétron (mcg/kg)	5	10	20	40
Nombre de sujets	82	90	88	93
Réponse complète ² (%)	23	48*	48*	44*
Pas de vomissements (%)	32	54*	53*	48*
Pas de nausées (%)	22	46*	38*	38*

¹ L'administration de cisplatine a commencé dans les 10 minutes suivant la perfusion de chlorhydrate de granisétron et a continué pendant 2 heures (en moyenne). La dose moyenne de cisplatine était de 82 mg/m².

² Pas de vomissements et pas de thérapie de secours.

* $p < 0,05$ par rapport à la dose de 5 mcg/kg.

Les doses de 10, 20 et 40 mcg/kg ont été plus efficaces que celle de 5 mcg/kg pour prévenir les nausées et les vomissements pendant les 24 heures suivant l'administration de la chimiothérapie. La dose de 10 mcg/kg a été au moins aussi efficace que les doses plus élevées.

Chimiothérapie à cycles réitérés

Deux essais à simple insu de chlorhydrate de granisétron contre un médicament de référence ont porté au total sur 246 patients souffrant d'une maladie maligne, traités pour la première fois par chimiothérapie et recevant un traitement cytostatique ($\geq 15 \text{ mg/m}^2$ de cisplatine par jour, $\geq 1,2 \text{ g/m}^2$ d'ifosfamide par jour et $\geq 120 \text{ mg/m}^2$ d'étoposide par jour) pendant 5 jours. On leur a administré du chlorhydrate de granisétron par voie intraveineuse, à raison de 40 mcg/kg, 5 minutes avant la perfusion du cytostatique, avec permission d'ajouter jusqu'à deux doses de 40 mcg/kg par période de 24 heures. Dans les deux essais, les taux de réponse (pourcentage de sujets n'ayant pas eu de vomissements et rien de plus que de légères nausées pendant les 24 heures suivant l'administration de chlorhydrate de granisétron) ont diminué avec la répétition du traitement, passant de 87-90 % le premier jour à 70-71 % le troisième jour et à 67-73 % le cinquième jour.

Co-administration avec le dexaméthasone

Un essai randomisé à double insu contre placebo a permis de comparer l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de granisétron administré par voie intraveineuse (3 mg) avec 8 mg de phosphate de dexaméthasone, par rapport à celles du chlorhydrate de granisétron administré seul (3 mg), pour prévenir les vomissements provoqués par la chimiothérapie cytotoxique.

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

Les sujets ont reçu la chimiothérapie le jour 0 et ont été suivis pendant les six jours suivants.

En ce qui concerne le paramètre de réponse complète, les résultats font ressortir, pour le jour 0, une réponse significativement supérieure dans le groupe chlorhydrate de granisétron-dexaméthasone par rapport au groupe chlorhydrate de granisétron-placebo ($p = 0,020$; IC à 95 %: 2,2 %; 24,2 %) (voir le tableau 5).

Tableau 5. Résumé des cas de réponse complète¹ le jour 0 (nombre et % de sujets)

Groupe de traitement			
	Chlorhydrate de granisétron - Dexaméthasone (n = 141)	Chlorhydrate de granisétron- Placebo (n = 137)	Valeur-p
Jour 0	103 (73,0 %)	82 (59,9 %)	0,020

¹ Sujets sans vomissement, sans nausée, sans thérapie de secours et non retirés de l'essai

On a, en outre, observé une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement, pendant la période de sept jours, pour les paramètres des temps écoulés avant l'administration d'une première thérapie de secours, avant le premier épisode de vomissement et avant les premières nausées modérées à graves.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On a effectué des études de liaison à l'aide de radioligands dans des préparations de membrane cérébrale de rat et de cobaye. Le granisétron semble posséder une haute spécificité pour le récepteur 5-HT₃ tout en ayant une affinité négligeable pour les autres sous-types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT_{1C}), pour les récepteurs adrénergiques alpha₁, alpha₂ ou bêta, pour les récepteurs dopaminergiques D₂ et histaminergiques H₁, ainsi que pour les sites de liaison des benzodiazépines, de la picrotoxine ou des opiacés.

Les effets antagonistes du granisétron ont été mis en évidence dans trois modèles d'activités dépendant des récepteurs 5-HT₃, comme suit :

- 1) la bradycardie transitoire (réflexe de Von Bezold-Jarisch) suivant l'injection intraveineuse de 5-HT à des rats anesthésiés (CI₅₀ = 0,7 mcg/kg);
- 2) les contractions induites par la 5-HT dans l'iléon isolé de cobaye (pA₂ = 8,1);
- 3) la tachycardie suivant l'injection de 5-HT dans les artères carotides du cœur isolé de lapin (pA₂ = 10,7).

Deux métabolites du granisétron (les métabolites 7-hydroxy et déméthyl) ont neutralisé le réflexe de Von Bezold-Jarisch chez les rats anesthésiés avec des activités semblables à celle de la substance-mère. Toutefois, ces métabolites ne jouent vraisemblablement pas un rôle important après l'administration de granisétron, vu leurs faibles concentrations plasmatiques par rapport à celle de la substance-mère.

Le granisétron a fait preuve d'efficacité tant pour la prévention que pour le traitement des vomissements provoqués, chez le furet, par le cisplatine, la doxorubicine plus cyclophosphamide ou l'irradiation par les rayons X. L'efficacité antiémétique maximale est apparue, chez le furet, à la dose de 0,5 mg/kg injectée par voie intraveineuse 15 minutes avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. En outre, lorsqu'on a administré du granisétron à la dose i.v. de 0,5 mg/kg pendant les épisodes de vomissements survenus 90 minutes après le traitement par le cisplatine, les vomissements ont cessé en l'espace de 5 à 30 secondes après l'injection.

Le granisétron s'est, par contre, révélé inefficace comme antiémétique dans une expérience de vomissement provoqué par l'apomorphine chez le chien et une expérience de vomissement provoqué par la morphine chez le furet, signe qu'un antagonisme au niveau des récepteurs dopaminergiques D₂ et des récepteurs d'opiacés n'interviendrait pas dans son mode d'action.

Dans les modèles étudiés, le granisétron n'a pas eu d'effet sur le système nerveux central, sauf une certaine inhibition de l'activité locomotrice de la souris à la dose de 10 mcg/kg par voie sous-cutanée et du rat à la dose de 1 à 5 mg/kg par voie sous-cutanée. À des doses cumulatives atteignant 4,3 mg/kg administrées par voie intraveineuse en 2 heures, le granisétron n'a pas eu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque à l'état basal, chez des rats mâles conscients. Chez des chiens anesthésiés, le granisétron a toutefois diminué la tension artérielle, la fréquence cardiaque et la contractilité du myocarde, ces diminutions variant en fonction de la dose administrée allant de 1 à 3 mg/kg.

Effets digestifs : Le granisétron (à des doses de 0,1 à 1 mg/kg par voie sous-cutanée) a été associé, chez des souris conscientes, à une réduction du volume d'excréments sous forme de crottes, signe d'un effet constipant.

Effet sur la reproduction : Le granisétron a inhibé, *in vitro*, les contractions provoquées par la 5-HT dans l'utérus de rates non gravides, avec une CI_{50} de 5,9 mcM.

Pharmacocinétique dans les essais précliniques

La pharmacocinétique et l'ADME du granisétron ont fait l'objet d'études approfondies chez le rat et le chien, principales espèces utilisées dans les études non cliniques de toxicologie. On dispose aussi d'éléments d'information provenant de souris (utilisées dans l'évaluation du pouvoir cancérogène), de lapins (étude de tératologie) et de furets (étude de l'efficacité pharmacologique).

Après l'administration intraveineuse chez le rat et le chien, le granisétron a diffusé librement entre le plasma et les globules rouges. Le médicament s'est moyennement fixé sur les protéines plasmatiques, avec des pourcentages de 57 % chez le rat et de 45 % chez le chien. Le volume de distribution, équivalant à environ 3 L/kg dans les deux espèces, traduit une captation tissulaire étendue, ce qui est à prévoir avec une amine lipophile. Chez le rat, une faible excrétion de granisétron dans l'urine (environ 2 % de la dose) et une clairance plasmatique totale (3,7 L/h/kg) similaire au débit sanguin hépatique classent le médicament comme ayant, dans cette espèce, un coefficient d'extraction élevé avec une clairance limitée par le débit sanguin. Chez le chien, la clairance plasmatique (2,6 L/h/kg) et la faible excrétion urinaire (2 à 4 % de la dose) le classent comme ayant un coefficient d'extraction moyen à élevé dans cette espèce. Dans les deux espèces, les demi-vies du granisétron ont été relativement courtes (approximativement 0,7 h), et les augmentations proportionnelles à la dose de la surface sous la courbe des concentrations sanguines démontrent une pharmacocinétique linéaire. Comme on s'y attendait, aucune accumulation du médicament ne s'est produite après l'administration quotidienne répétée.

On a observé une absorption complète du ^{14}C -granisétron à partir du tube digestif chez le rat, le chien, la souris et le lapin. Cependant, la biodisponibilité du médicament après son administration orale a considérablement diminué à cause du grand effet du premier passage à la suite d'une extraction hépatique élevée. Ainsi, on a estimé la biodisponibilité du granisétron, chez le rat, à 0,2 % de la dose après l'administration de 5 mg/kg par voie orale; chez le chien, la biodisponibilité a été plus élevée (environ 17 % des doses de 0,25 mg/kg et 1,5 mg/kg par voie orale), ce qui dénote un coefficient inférieur d'extraction hépatique. Dans les deux espèces, la biodisponibilité a augmenté avec les fortes doses administrées dans les études de toxicologie (rat : biodisponibilité d'environ 10 % à la dose de 100 mg/kg par voie orale; chien : biodisponibilité d'environ 80 % à la dose de 10 mg/kg par voie orale), le plus grand apport de médicament ayant saturé en partie l'effet du premier passage.

La substance de marquage du granisétron (radioactivité) a diffusé rapidement et largement dans les tissus après l'administration intraveineuse ou orale de ^{14}C -granisétron à des rats. L'autoradiographie du corps entier et les mesures directes ont révélé des concentrations relativement élevées dans les organes excréteurs, le foie et les reins, et de faibles concentrations dans le sang et les tissus encéphaliques. La courbe d'élimination en fonction du temps à partir des tissus était semblable à la courbe d'élimination à partir du sang. La radioactivité s'est éliminée facilement, de sorte qu'il n'en restait que 1 % dans les tissus 24 heures après l'administration du produit; l'élimination des traces restantes a toutefois été plus lente. Comme c'est le cas pour de nombreux médicaments à base d'amines, de petites quantités de la substance ont été captées puis libérées lentement par les tissus contenant de la mélanine chez les animaux pigmentés. On a

observé une accumulation minimale de radioactivité dans le sang et les tissus après l'administration quotidienne répétée de granisétron par voie intraveineuse.

Une grande proportion du granisétron étant métabolisée, son excrétion sous forme inchangée dans l'urine et les matières fécales est faible. Les métabolites retrouvés chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le furet révèlent que le granisétron emprunte, chez toutes les espèces, les mêmes voies métaboliques (oxydation des groupements N-méthyle, oxydation du cycle benzénoïde suivie de sulfoconjugaison et de glucuroconjugaison, ainsi qu'une combinaison de ces deux biotransformations). On a cependant observé des différences quantitatives entre les espèces. En particulier, la 5-hydroxylation était plus importante que la 7-hydroxylation chez le rat, la souris et le lapin, l'inverse étant vrai chez le chien et le furet. L'excrétion de granisétron comme tel a été faible (pas plus de 13 %) dans toutes les espèces étudiées. L'excrétion de granisétron dans les matières fécales représentait moins de 3 % de la dose. Les métabolites du granisétron se sont éliminés facilement par excrétion dans l'urine et dans les matières fécales de la souris, du rat, du lapin, du chien et du furet. Après l'administration de ¹⁴C-granisétron, la radioactivité retrouvée dans l'urine du rat et du chien s'est élevée à environ 40 % de la dose et le reste est passé dans les matières fécales. Chez la souris et le lapin, la voie urinaire a compté pour environ 60 % de la dose et, chez le furet, pour 20 %. L'excrétion urinaire s'est produite en majorité pendant les 24 heures suivant l'administration.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du granisétron est principalement due à la stimulation du SNC. Les valeurs de la DL₅₀ par voie intraveineuse s'étendent de 14 à 25 mg/kg chez le rat et la souris.

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

Toxicité à long terme

Études de toxicité subaiguë

On a étudié la toxicité subaiguë du granisétron chez le rat et le chien; d'après les caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques du produit, ces deux espèces conviennent à l'évaluation de l'innocuité de chlorhydrate de granisétron. Dans les essais par voie intraveineuse d'une durée allant jusqu'à 3 mois chez le rat, les signes de stimulation aiguë du SNC ont limité la dose à 9 mg/kg par jour. Les examens histopathologiques ont révélé, chez la majorité des femelles traitées à la dose de 6 mg/kg par jour, une augmentation de la teneur du foie en graisse après 13 semaines de traitement mais non après 4 autres semaines sans traitement. Chez le chien, les essais par voie intraveineuse d'une durée allant jusqu'à 3 mois ont abouti à des convulsions à des doses presque létales (3 mg/kg par jour). Certains animaux traités à la dose de 3 mg/kg par jour ont présenté une élévation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT), mais aucun signe histopathologique n'a démontré 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 de toxicité chronique

Le granisétron a fait l'objet d'études d'une durée allant jusqu'à 12 mois comportant l'administration orale de doses répétées chez le rat et le chien.

Dans les études de 6 mois et de 12 mois chez le rat, il y a eu des variations des concentrations plasmatiques d'enzymes liées à la fonction hépatique, mais aucune de ces variations n'a été mise en évidence dans les sous-groupes d'animaux traités à forte dose puis gardés sans médicament pendant une certaine période après le traitement. On a constaté des augmentations en fonction de la dose du poids du foie chez les rats ayant reçu du granisétron dans leur nourriture pendant une période allant jusqu'à 52 semaines; ces augmentations pondérales sont survenues chez les mâles traités à des doses quotidiennes de 25 mg/kg et plus.

Une analyse morphométrique a confirmé que le nombre d'hépatocytes par unité de surface avait augmenté à forte dose, indiquant ainsi que les augmentations pondérales du foie étaient associées à une hyperplasie hépatocytaire. Il n'y a pas eu de signe d'hyperplasie à la dose de 5 mg/kg par jour. Malgré les incidences accrues de rats présentant des foyers ou des zones d'altération des hépatocytes acidophiles ou basophiles, voire des deux, dans les groupes traités à dose intermédiaire et à forte dose, la quantification morphométrique précise du volume de foie occupé par de tels foyers a montré que les augmentations par rapport aux témoins se limitaient aux sujets traités à forte dose. Ces résultats font clairement ressortir que 5 mg/kg par jour est la dose sans effet observé, à laquelle le médicament ne provoque ni foyer hépatique, ni hyperplasie. L'analyse morphométrique a aussi montré que, à la dose élevée, le volume de foie occupé par des foyers régressait après l'arrêt du traitement.

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

Dans l'étude de 12 mois chez le chien, la forte dose (5 mg/kg par jour) n'a pas provoqué d'effet sur le SNC et il n'y a eu, à cette dose, aucune modification des concentrations plasmatiques d'enzymes évoquant une altération de la fonction hépatique, ni aucun signe histopathologique imputable au traitement.

Études de carcinogénèse

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, on a administré du granisétron par voie orale à des souris, à la dose de 1, 5 ou 50 mg/kg par jour. À la dose de 50 mg/kg par jour (5 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains), on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et d'adénomes hépatocellulaires chez les femelles. Aucune augmentation du nombre de tumeurs hépatiques n'est survenue chez les souris traitées à la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Dans une étude de carcinogénèse de 24 mois, on a traité des rats par le granisétron à la dose orale de 1, 5 ou 50 mg/kg par jour. Des manifestations de toxicité ont nécessité une réduction de la dose

de 50 mg/kg à 25 mg/kg par jour (2500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) à partir de la 59^e semaine de traitement. Il y a eu une augmentation statistiquement significative de l'incidence de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles aux doses de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) et plus, ainsi que chez les femelles à la dose de 50 mg/kg par jour (5 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains). Le nombre de tumeurs hépatiques n'a pas augmenté chez les mâles traités à la dose de 1 mg/kg par jour (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains), ni chez les femelles traitées à la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Des résultats expérimentaux chez le rat montrent que le granisétron présente les caractéristiques d'un promoteur de tumeurs hépatiques et font nettement ressortir que la dose sans effet observé est de 1 mg/kg (100 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains). Le mécanisme probable de cet effet est une hyperplasie hépatocytaire persistante. Dans une étude ayant porté sur des rats traités pendant 12 mois à la dose de 100 mg/kg par jour (10 000 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains), les effets promoteurs observés se sont montrés réversibles après l'arrêt du traitement. De plus, il n'y a pas eu d'effet hépatique indésirable chez des chiens traités par le granisétron pendant 12 mois, à la dose de 5 mg/kg par jour (500 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains).

Études de mutagenèse

Le granisétron a fait l'objet d'une série de sept tests de mutagenèse, dont une exploration des lésions d'ADN dans des hépatocytes de rat. Le granisétron n'a pas causé de mutation génique dans le test d'Ames sur les bactéries *Salmonella* et *Escherichia coli*, ni dans un test sur des lignées cellulaires de lymphomes de souris. Aucun signe de modification chromosomique n'est apparu dans des lymphocytes humains *in vitro*, ni dans le test du micronoyau chez des souris, à des doses jusqu'à 1 800 fois supérieures à la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains. Le granisétron a cependant été associé à une augmentation significative du nombre de cellules polyploïdes dans un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains. Il n'y a pas eu de signe de lésion et de réparation de l'ADN dans les essais de synthèse non programmée d'ADN sur des hépatocytes de rat *in vitro* (ou *in vivo* à des doses jusqu'à 35 000 fois supérieures à la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains). Une augmentation apparente de la synthèse non programmée d'ADN a été constatée dans des cellules HeLa exposées *in vitro* au granisétron lorsqu'on a mesuré la synthèse d'ADN par compteur à scintillation après avoir incorporé de la thymidine radioactive à la préparation. Repris à l'aide d'une méthodologie d'autoradiographie plus précise et d'un examen microscopique des cellules HeLa, le test a toutefois donné un résultat négatif pour la synthèse non programmée d'ADN. Il est probable que la synthèse non programmée d'ADN qui était apparue dans le premier test n'était, en réalité, qu'un reflet de la synthèse d'ADN dans les cellules en cours de division normale.

Reproduction

Dans une étude de reproduction et de fertilité chez le rat, le granisétron administré par voie sous-cutanée à des doses atteignant 6 mg/kg par jour (600 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) n'a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles.

À des doses ayant provoqué des effets toxiques chez la mère, le granisétron, injecté par voie intraveineuse à des doses atteignant 9 mg/kg par jour (900 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) chez des rates et 3 mg/kg par jour (300 fois la dose recommandée pour l'administration intraveineuse à des humains) chez des lapines, n'a pas eu d'effet défavorable sur l'évolution de la gestation ni sur son résultat. Une absence d'effet ressort aussi des études en période périnatale et post-natale et des études générales de reproduction, chez le rat.

RÉFÉRENCES

1. Andrews PLR, Rapeport WG, Sanger GJ. Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer chemotherapy. *TiPS* 1988;9 :334-341.
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 M₁-receptors in vomiting induced by the cytotoxic drugs cyclophosphamide and cisplatin in the ferret. *Q J Exp Physiol* 1988;73 :7-21.
5. Goddard PM, Jones M, Pollard LA. The 5-HT₃ antagonist, BRL 43694, does not compromise the efficacy of cisplatin in tumor-bearing mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25(5) :377-9.
6. Pratt GD, Bowery NG, Kilpatrick GT *et al.* Consensus meeting agrees distribution of 5-HT₃ receptors in mammalian hindbrain. *TiPS* 1990;11 :135-7.
7. Cupissol D. The efficacy of granisetron as a prophylactic antiemetic and intervention agent in high-dose cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26 (Suppl. 1) :S23-S27.
8. Granisetron study group. The antiemetic efficacy and safety of granisetron compared with metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving fractionated chemotherapy over 5 days. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:555-9.
9. Bremer K. A single-blind study of the efficacy and safety of intravenous granisetron compared with alizapride plus dexamethasone in the prophylaxis and control of emesis in patients receiving 5-day cytostatic therapy. *Eur J Cancer* 1992;28A (Suppl. 6/7) :1018-1022.
10. Carmichael J *et al.* I.V. granisetron versus i.v. granisetron plus i.v. dexamethasone in the prophylaxis of emesis induced by cytotoxic chemotherapy. Abstract presented at ECCO 7, Jerusalem 1993.
11. Hacking A. Oral granisetron - simple and effective : A preliminary report. *Eur J Cancer* 1992;28A(1) :S28- S32.
12. Bleiberg HH *et al.* Antiemetic treatment with oral granisetron in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy : A dose-ranging study. *Clin Ther* 1995;17(1) :38-50.
13. Heron JF *et al.* Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone: A double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. *Ann Oncol* 1994;5(7) :579-584.

14. 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.
15. Perez, EA *et al.* Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: A multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol* 1998;Vol.16(2) :754-760.
16. Mayron, D *et al.* Stability and compatibility 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.
17. Kytril Monographie de Produit (Comprimés et Injection), Hoffmann-La Roche Limited, Numéro de contrôle # 129213, Date de révision 29 octobre, 2009.
18. Kytril Monographie de Produit (Comprimés), Hoffmann-La Roche Limited, Numéro de contrôle # 172914, Date de révision 6 juin, 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CHLORHYDRATE DE GRANISÉTRON INJECTABLE

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de Chlorhydrate de Granisétron Injectable 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 le Chlorhydrate de Granisétron Injectable. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable appartient à une classe de médicaments appelés antiémétiques et doit être prescrit par un médecin.

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable a pour but de prévenir les nausées (les maux de cœur) et les vomissements qui peuvent survenir après une chimiothérapie anticancéreuse.

Effets de ce médicament :

On croit que la chimiothérapie anticancéreuse entraîne la sécrétion de sérotonine, substance naturelle du corps humain. Cette hormone peut provoquer la nausée et les vomissements. Le granisétron, l'ingrédient actif de Chlorhydrate de Granisétron Injectable, 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 tout autre ingrédient contenu dans le Chlorhydrate de Granisétron Injectable.
- Vous prenez de l'apomorphine.

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de granisétron.

Ingrédients non médicinaux :

La solution injectable contient les ingrédients inactifs suivants : Chlorure de sodium, alcool benzylique, acide citrique monohydraté, eau pour injection, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH.

Présentation :

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable est offert en fioles de verre ambré multidoses de 1 mL et de 4 mL, disponible en boîtes de dix (10) et d'une (1) fiole, respectivement. Chaque fiole contient 1 mg/mL de granisétron sous forme de chlorhydrate.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre Chlorhydrate de Granisétron Injectable si :

- Vous êtes allergique à un antiémétique semblable, comme le mésylate de dolasétron (Anzemet®) ou l'ondansétron (Zofran®);
- Vous êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou vous allaitez;
- Vous avez des problèmes de foie ;
- Vous avez des antécédents de troubles cardiaques;
- Un médecin vous a dit que vous aviez un blocage des intestins, ou si vous souffrez de forte constipation ou de douleur ou de gonflement de l'estomac;
- Vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments que l'on peut acheter sans ordonnance ou des produits à base de plantes médicinales.

Le **syndrome sérotoninergique** est une réaction rare mais potentiellement mortelle qui peut survenir si vous prenez le Chlorhydrate de Granisétron Injectable avec certains autres médicaments. Ce syndrome peut entraîner des altérations graves qui ont un effet sur le fonctionnement du cerveau, des muscles et du système digestif.

N'oubliez pas de mentionner tous les médicaments que vous prenez à votre professionnel de la santé.

Comme le Chlorhydrate de Granisétron Injectable peut causer de la somnolence, vous devez éviter de conduire un véhicule ou d'opérer de la machinerie dangereuse tant que vous ne savez pas comment vous réagissez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament ne s'adresse qu'à la personne pour laquelle il a été prescrit : vous. Ne le partagez pas avec personne.

Posologie habituelle :

Le Chlorhydrate de Granisétron Injectable vous sera administré par le personnel de l'hôpital avant et/ou après votre traitement.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Chlorhydrate de Granisétron

Injectable, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes..

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 de médicaments à moins que votre médecin n'en décide autrement.

Vous éprouverez peut-être les symptômes suivants pendant votre traitement par le Chlorhydrate de Granisétron Injectable : maux de tête, constipation, faiblesse, somnolence, diarrhée ou douleurs abdominales. Si vous recevez le Chlorhydrate de Granisétron Injectable, vous pourriez aussi avoir des douleurs, une anémie ou de la fièvre. En pareil cas, vous n'avez pas à interrompre le traitement, mais vous devriez en parler à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FREQUENCE ET MESURES A PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique Les symptômes incluent: enflure de la bouche ou de la gorge, difficulté à respirer, éruptions cutanées, urticaire, hausse de la fréquence cardiaque			✓
	Altération du rythme cardiaque Étourdissements, palpitations (battements cardiaques forts, rapides ou irréguliers),			✓

douleurs à la poitrine, évanouissement			
Syndrome sérotoninergique Les symptômes pouvant être observés lorsque le Chlorhydrate de Granisétron Injectable est pris avec certains autres médicaments incluent :			✓
<ul style="list-style-type: none"> •Fièvre, sueurs abondantes, frissons, diarrhée, nausées, vomissements •Tremblements, spasmes ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination •Battements cardiaques rapides, changements dans la tension artérielle •Confusion, agitation, nervosité, hallucinations, modifications de l'humeur, perte de conscience et coma 			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par le Chlorhydrate de Granisétron Injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez le Chlorhydrate de Granisétron Injectable à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30°C). Jeter toute portion inutilisée. Protéger de la lumière. La fiole doit être utilisée à l'intérieur des 30 jours suivant le prélèvement initial.

La date d'expiration figure sur l'étiquette. Ne prenez pas ce médicament après cette date. Gardez votre médicament dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produitssante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- En téléphonant sans frais au 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 plus sur le Chlorhydrate de Granisétron Injectable :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>, le site Web du fabricant <https://www.omegapharma.ca/> ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-0584.

Ce feuillet a été préparé par le Laboratoires Oméga Limitée.

Dernière révision : 12 janvier, 2024.