



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 juin 2015

KYTRIL 1 mg, comprimé pelliculé

B/2 (CIP : 34009 337 157 62)

KYTRIL 2 mg, comprimé pelliculé

B/1 (CIP : 34009 343 015 5 1)

KYTRIL 3 mg/3 ml, solution injectable pour voie intraveineuse, 3 ml en ampoule

B/1 (CIP : 34009 339 354 3 6)

Laboratoire ROCHE SAS

DCI	granisétron (chlorhydrate de)
Code ATC (2015)	A04AA02 (antagonistes de la sérotonine (5HT3))
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« KYTRIL® 1mg et 2 mg, comprimés pelliculés, sont indiqués chez l'adulte : • dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. • dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. KYTRIL® 3mg/3ml, solution injectable, est indiqué: • chez l'adulte dans la prévention et le traitement : - des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie - des nausées et vomissements post-opératoires. • dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. • chez l'enfant âgé de 2 ans et plus dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	(procédure de reconnaissance mutuelle) KYTRIL 1 mg, comprimé pelliculé : 10/03/1994 KYTRIL 2 mg, comprimé pelliculé : 19/02/1997 KYTRIL 3 mg/3 ml, solution injectable pour voie intraveineuse : 12/04/1991	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	A A04 A04A A04AA A04AA02	Voies digestives et métabolisme Antiémétiques et antinauséeux Antiémétiques et antinauséeux Antagonistes de la sérotonine (5HT3) granisétron (chlorydrate)

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/11/2009 (JO du 26/01/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 18 novembre 2009, la Commission a considéré que le SMR de KYTRIL était important dans l'indication de l'AMM.

KYTRIL a été autorisé dans l'Union Européenne via des procédures nationales et cela a conduit à des divergences entre les États membres. L'EMA a procédé à une harmonisation européenne des RCP de KYTRIL (rectificatifs le 07/05/2012) au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE. Cette harmonisation européenne a notamment conduit à des modifications des rubriques suivantes : indications thérapeutiques, posologie et mode d'administration, contre-indications et effets indésirables (Cf annexe).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« KYTRIL 1 mg, 2 mg :

Les comprimés de KYTRIL sont indiqués chez l'adulte dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

Les comprimés de KYTRIL sont indiqués chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

KYTRIL 3 mg/3 ml :

Les solutions injectables de Kytril sont indiquées chez l'adulte dans la prévention et le traitement :

- des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie,
- des nausées et vomissements post-opératoires.

KYTRIL solution injectable est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.

KYTRYL solution injectable est indiqué chez l'enfant âgé de 2 ans et plus dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

- Nausées et vomissements associés à la chimiothérapie et à la radiothérapie

Le laboratoire a fourni les résultats de 3 études^{1,2,3} qui ont montré la non infériorité du palonosétron par rapport au granisétron. Une méta-analyse⁴ n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre ondansétron et granisétron sur le risque de survenue des nausées et vomissements aigus et retardés associés à la chimiothérapie hautement émétisante.

- Nausées et vomissements associés à la chimiothérapie chez l'enfant

Les résultats d'une méta-analyse⁵ confirment l'efficacité du granisétron ainsi que celle d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (ondansétron, tropisetron) lorsqu'ils sont associés aux corticoïdes dans la prévention des nausées et vomissements chimio-induits chez l'enfant.

- Nausées et vomissements post-opératoires (3 études^{6,7,8} et 1 méta-analyse⁹)

L'efficacité du granistéron a été confirmée par les résultats de 3 études (versus placebo ou ondansétron) et d'une méta-analyse dans différents types de chirurgie (intervention de neurochirurgie, césarienne sous rachianesthésie, chirurgie de l'oreille moyenne, cholécystectomie par laparoscopie).

¹ Yu Z, Liu W, Wang L, *et al.* The efficacy and safety of palonosetron compared with granisetron in preventing highly emetogenic chemotherapy-induced vomiting in the Chinese cancer patients: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, parallel, comparative clinical trial. *Support Care Cancer* 2009; 17: 99-102.

² Saito M, Aogi K, Sekine I, *et al.* Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115-24.

³ Tian W, Wang Z, Zhou J, *et al.* Randomized, double-blind, crossover study of palonosetron compared with granisetron for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in a Chinese population. *Med Oncol* 2011; 28: 71-78.

⁴ Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2010).

⁵ Phillips RS, Gopaul S., Gibson F, *et al.* Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood (Review). *The Cochrane Collaboration* (2010).

⁶ Jain V, Mitra JK, Rath GP, *et al.* A randomized, double-blinded comparison of ondansetron, granisetron, and placebo for prevention of postoperative nausea and vomiting after supratentorial craniotomy. *Neurosurg Anesthesiol* 2009 ; 21 :226-30.

⁷ Dasgupta M, Biswas B. N., Chatterjee S, *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of granisetron for control of nausea and vomiting during cesarean delivery under spinal anesthesia. *Journal Obst and Gynecol of India* 2012; 62:419-23.

⁸ Dua N, Sethi N, Sood J, *et al.* Randomized double blind comparative study comparing efficacy of granisetron and ondansetron for the prophylactic control of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing middle ear surgery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 66 (suppl 1):S252-S256.

⁹ Wu SJ, Xiong XZ, Lin YX, *et al.* Comparison of the efficacy of ondansetron and granisetron to prevent postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 79-87.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2013).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mois Hiver 2014), KYTRIL n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique^{10,11,12}

Les données acquises de la science sur les nausées et vomissements, induits par la chimiothérapie et la radiothérapie ou post-opératoires, et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 18 novembre 2009, la place de KYTRIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹⁰ Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2011; 29): 4189-98.

¹¹ Kris MG, Tonato M, Bria E, *et al.* Consensus recommendations for the prevention of vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy. Support Care Cancer 2011;19 (Suppl 1):S25–S32.

¹² Apfelbaum JL, and the Task Force on Postanesthetic Care. Practice guidelines for postanesthetic care an updated report by the american society of anesthesiologists task force on postanesthetic care. Anesthesiology 2013;118 :291-307

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 18 novembre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses, par la radiothérapie et survenant en post-opératoires entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Il s'agit d'un traitement préventif et curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▀ KYTRIL est un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KYTRIL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

KYTRIL 1 et 2 mg

RCP mai 2009	RCP actuel
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	
Chlorhydrate de granisétron.....1,12 mg Quantité correspondant à granisétron base.....1,00 mg Pour un comprimé pelliculé de 103 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1	2.1 Description générale 2.2 Composition qualitative et quantitative Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de chlorhydrate de granisétron. <i>Excipients à effet notoire:</i> Chaque comprimé contient 69,38 mg de lactose monohydraté. Carboxyméthylamidon sodique Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4. DONNEES CLINIQUES	
4.1. Indications thérapeutiques Prévention des nausées et des vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante chez l'adulte.	4.1 Indications thérapeutiques Les comprimés de Kytril sont indiqués chez l'adulte dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. Les comprimés de Kytril sont indiqués chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie.
4.2. Posologie et mode d'administration Réservé à l'adulte à partir de 15 ans: 2 mg par jour administrés selon l'un des deux schémas posologiques suivants: - soit un comprimé à 1 mg administré dans l'heure qui précède le début de la chimiothérapie, à renouveler dans les 12 heures, - soit deux comprimés à 1 mg administrés dans l'heure qui précède le début de la chimiothérapie. Il est inutile de poursuivre le traitement plus de 24 heures. Dans certaines circonstances (utilisation de drogues cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au	4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> 1 mg deux fois par jour ou 2 mg une fois par jour jusqu'à une semaine après la radiothérapie ou la chimiothérapie. La première dose de Kytril doit être prise dans l'heure précédant le début du traitement. La dexaméthasone a été utilisée concomitamment à des doses allant jusqu'à 20 mg une fois par jour, par voie orale. <u>Population pédiatrique</u>

RCP mai 2009	RCP actuel
patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...) une association à une corticothérapie pourra être utilisée d'emblée. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez le sujet âgé ni l'insuffisant rénal ou hépatique.	La sécurité et l'efficacité des comprimés de granisétron chez l'enfant n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. <i>Patients âgés et Insuffisants rénaux</i> Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés, ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. <i>Insuffisants hépatiques</i> A ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'incidence des événements indésirables chez les patients ayant des troubles hépatiques. En se basant sur sa cinétique, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, le granisétron doit être utilisé avec prudence dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.2). <u>Mode d'administration</u> Les comprimés doivent être avalés en entier avec de l'eau.
4.3. Contre-indications Hypersensibilité au granisétron.	4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <i>Mises en garde</i> Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5HT₃. En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. <i>Précautions d'emploi</i> Le granisétron peut diminuer la motricité colique. En cas de signes d'occlusion subaiguë, une surveillance doit être exercée après	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Le granisétron pouvant diminuer la motricité intestinale, les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après son administration. Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Ces modifications peuvent avoir des conséquences cliniques chez les patients souffrant de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque préexistants. Il convient donc d'être prudent chez les patients atteints de comorbidités cardiaques, recevant une

RCP mai 2009	RCP actuel
l'administration du produit.	chimiothérapie cardiotoxique et/ou présentant des troubles électrolytiques concomitants (voir rubrique 4.5). Des cas de sensibilité croisée entre antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (par exemple, dolasétron, ondansétron) ont été rapportés. Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients atteints de troubles héréditaires rares tels que l'intolérance au galactose, le déficit en lactase ou le syndrome de malabsorption du glucose-galactase. Kytril contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée (3 mg), c'est-à-dire « sans sodium ». <i>Population pédiatrique</i> Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration de ces comprimés chez l'enfant.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Chez l'homme, l'induction des enzymes hépatiques liée au phénobarbital provoque une augmentation de la clairance plasmatique totale de granisétron administré par voie I.V. d'environ 25%. Des études chez le volontaire sain n'ont pas mis en évidence d'interaction avec la cimétidine, l'halopéridol, le lorazépam.	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Cela peut avoir des conséquences cliniques chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments connus pour allonger le QT et/ou arythmogènes (voir rubrique 4.4). Les études réalisées sur sujets sains n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les benzodiazépines (lorazépam), les neuroleptiques (halopéridol) ou les anti-ulcéreux (cimétidine). De plus, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les chimiothérapies anticancéreuses émétisantes. Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée chez des

RCP mai 2009	RCP actuel								
	patients sous anesthésie.								
4.8. Effets indésirables Peuvent survenir des épisodes de céphalées, constipation ou hypotension artérielle, le plus souvent minimales ou modérées. Une légère élévation des transaminases, ainsi que des réactions cutanées bénignes ont été observées dans de rares cas. De rares réactions cutanées, ainsi que de très rares réactions d'hypersensibilité, parfois sévères (réactions anaphylactoïdes) ont été rapportées.	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Kytril sont les céphalées et la constipation pouvant être transitoires. Des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec Kytril (voir rubriques 4.4 et 4.5). <u>Tableau récapitulatif des effets indésirables</u> Le tableau des effets indésirables suivants a été établi à partir des essais cliniques et des données post-commercialisation concernant Kytril et d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Conventions MedDRA en matière de fréquence : Très fréquent : $\geq 1/10$; Fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; Peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) Très rare ($< 1/10000$) <table border="1"> <tr> <th colspan="2"><i>Affections du système immunitaire</i></th></tr> <tr> <td><i>Peu fréquent</i></td><td>Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)</td></tr> <tr> <th colspan="2"><i>Affections psychiatriques</i></th></tr> <tr> <td><i>Fréquent</i></td><td>Insomnie</td></tr> </table>	<i>Affections du système immunitaire</i>		<i>Peu fréquent</i>	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)	<i>Affections psychiatriques</i>		<i>Fréquent</i>	Insomnie
<i>Affections du système immunitaire</i>									
<i>Peu fréquent</i>	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)								
<i>Affections psychiatriques</i>									
<i>Fréquent</i>	Insomnie								

RCP mai 2009	RCP actuel	
	<i>Affections du système nerveux</i>	
	<i>Très fréquent</i>	Céphalées
	<i>Peu fréquent</i>	Réactions extrapyramidales
	<i>Affections cardiaques</i>	
	<i>Peu fréquent</i>	Allongement du QT
	<i>Affections gastro-intestinales</i>	
	<i>Très fréquent</i>	Constipation
	<i>Fréquent</i>	Diarrhée
	<i>Affections hépatobiliaires</i>	
	<i>Fréquent</i>	Augmentation des transaminases hépatiques*
	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée
* fréquence similaire chez les patients recevant le traitement comparateur		
<u>Description de certains effets indésirables</u>		
Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ , des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT ont été rapportées		

RCP mai 2009	RCP actuel
	avec le granisétron (voir rubriques 4.4 et 4.5).
4.9. Surdosage	4.9 Surdosage Il n'existe pas d'antidote spécifique au Kytril. En cas de surdosage avec les comprimés, un traitement symptomatique doit être administré. Des doses allant jusqu'à 38,5 mg de Kytril en une injection unique ont été rapportées, provoquant une légère céphalée sans autres séquelles.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	
5.1. Propriétés pharmacodynamiques ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE (5HT3) (A: appareil digestif et métabolisme) Le granisétron est un antagoniste des récepteurs 5HT3 à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique consécutifs aux traitements cytotoxiques.	5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et Anti-nauséeux, Antagonistes de la Sérotonine (5HT3) code ATC : A04AA02 <u>Mécanismes neurologiques, nausées et vomissements induits par la sérotonine</u> La sérotonine est le principal neurotransmetteur responsable de vomissements secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les récepteurs 5-HT3 sont localisés dans 3 zones : les terminaisons nerveuses vagues du tractus gastro-intestinal et les chémorécepteurs de la trigger zone (zone gâchette) situés dans <i>l'area postrema</i> et le <i>noyau du tractus solitaire</i> du centre du vomissement dans le tronc cérébral. La zone gâchette est située dans le plancher du 4ème ventricule (<i>area postrema</i>). Cette structure est dépourvue de barrière hémato-encéphalique et détectera les agents émetteurs dans la circulation sanguine et le liquide céphalo-rachidien. Le centre du vomissement est situé dans les structures médullaires du tronc cérébral. Il reçoit essentiellement les stimuli de la zone gâchette et un stimulus vagal et sympathique de l'intestin. Après une exposition à des radiations ou à des substances cytotoxiques, la sérotonine (5-HT) est libérée par les cellules

RCP mai 2009	RCP actuel
	entérochromaffines de la muqueuse de l'intestin grêle qui sont adjacentes aux afférences vagales sur lesquelles les récepteurs 5-HT3 sont situés. La sérotonine libérée active les neurones vagues par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT3 aboutissant à une réponse émétisante médiée par les récepteurs de la zone gâchette de <i>l'area postrema</i>. <u>Mécanisme d'action</u> Le granisétron est un anti-émétique puissant et un antagoniste hautement sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT3). Les études avec des ligands radio-marqués ont montré que le granisétron avait une affinité négligeable avec d'autres types de récepteurs, dont les sites de liaison de la 5-HT et de la dopamine D2. <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie</u> Le granisétron administré par voie orale a montré qu'il prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez l'adulte. <u>Nausées et vomissements post-opératoires</u> Le granisétron administré par voie orale s'est montré efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires de l'adulte. <u>Propriétés pharmacologiques du granisétron</u> Une interaction avec les agents neurotropes et d'autres substances actives, en rapport avec leur activité sur le cytochrome P450, a été rapportée (voir rubrique 4.5). Des études <i>in vitro</i> ont révélé que la sous-famille 3A4 du cytochrome P450 (impliquée dans le métabolisme de quelques-uns des

RCP mai 2009	RCP actuel
	principaux agents narcotiques) n'est pas affectée par le granisétron. Bien qu'il ait été montré que le kétoconazole inhibe le cycle d'oxydation du granisétron <i>in vitro</i>, cet effet n'est pas jugé cliniquement significatif. Bien qu'un allongement du QT ait été observé avec des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (voir rubriques 4.4), cet effet est d'une si faible incidence et amplitude qu'il n'y a pas de traduction clinique chez le sujet normal. Cependant, il est conseillé de surveiller à la fois l'ECG et les anomalies cliniques lorsque les patients sont traités simultanément avec des agents connus pour prolonger l'espace QT (voir rubrique 4.5).
5.2. Propriétés pharmacocinétiques Les caractéristiques pharmacocinétiques du granisétron sont les suivantes: • cinétique linéaire aux doses thérapeutiques • absorption rapide et complète • biodisponibilité de l'ordre de 60%, en raison d'un effet de premier passage hépatique, non influencée par la prise de nourriture • volume de distribution de l'ordre de 3 l/kg • taux de fixation aux protéines sériques de 65% • clairance essentiellement de type hépatique, rapide chez la plupart des patients • biotransformation caractérisée par des réactions de N-déméthylation et d'oxydation du noyau aromatique suivi de conjugaisons • demi-vie plasmatique de 9 heures avec une large variabilité inter-individuelle • excrétion urinaire correspondant à 12% de la dose administrée sous forme inchangée et 50% sous forme de métabolites; le reste de la dose est éliminé par les fécès sous	5.2 Propriétés pharmacocinétiques La pharmacocinétique du granisétron administré oralement est linéaire jusqu'à 2,5 fois la dose recommandée chez l'adulte. D'après les études de recherche de doses, il est à noter cependant que l'efficacité antiémétique du granisétron n'est pas explicitement corrélée aux doses administrées ou aux concentrations plasmatiques du granisétron. Une quadruple augmentation de la dose prophylactique initiale de granisétron ne présente pas de différence en termes de proportion de patients répondant au traitement ou de durée de contrôle des symptômes. <u>Absorption</u> L'absorption du granisétron est rapide et complète, bien que la biodisponibilité orale soit réduite à environ 60 % à la suite du premier passage hépatique. La biodisponibilité orale n'est généralement pas modifiée par la prise d'aliments. <u>Distribution</u> La distribution du granisétron est importante, avec un volume de

RCP mai 2009	RCP actuel
forme de métabolites. Il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité clinique du granisétron qui peut être efficace sans être détectable dans le plasma.	distribution moyen d'environ 3l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %. <u>Biotransformation</u> Le granisétron est essentiellement métabolisé dans le foie par oxydation suivie d'une conjugaison. Les composés principaux sont le 7-OH-granisétron et ses conjugués sulfates et glucuronides. Bien que des propriétés anti-émétiques aient été observées pour le 7-OH-granisétron et le granisétron N-diméthyl indazoline, il est peu probable qu'ils contribuent de manière significative à l'activité pharmacologique du granisétron chez l'adulte. Des études <i>in vitro</i> sur microsomes hépatiques ont montré que la principale voie métabolique du granisétron était inhibée par le kétoconazole, suggérant ainsi que son métabolisme est médié par la sous-famille 3A du cytochrome P450 (voir rubrique 4.5). <u>Elimination</u> Le granisétron est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. En moyenne 12 % d'une dose administrée se retrouvent sous forme de granisétron inchangé dans les urines, tandis que la proportion de ses métabolites atteint 47 % de la dose. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique moyenne, par voies orale et intraveineuse, est d'environ 9 heures, avec une large variabilité inter-sujets. <u>Pharmacocinétique dans des populations particulières</u> <i>Insuffisance rénale</i> Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques enregistrés après une dose intraveineuse unique sont généralement comparables à ceux observés chez les sujets sains. <i>Insuffisance hépatique</i>

RCP mai 2009	RCP actuel
	Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique secondaire à un envahissement tumoral, la clairance plasmatique totale d'une dose intraveineuse a été quasiment 50% inférieure à celle de patients ne présentant pas d'atteinte hépatique. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). <i>Population pédiatrique</i> Ces comprimés ne sont pas recommandés chez l'enfant. <i>Patients âgés</i> Chez les patients âgés ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques étaient dans les limites retrouvées chez les patients non âgés.
5.3. Données de sécurité préclinique	5.3 Données de sécurité préclinique Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et de génotoxicité. Les études de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme lorsque la dose recommandée chez l'homme est utilisée. Cependant, en cas d'administration de doses supérieures et sur une période prolongée, le risque de carcinogénicité ne peut être exclu. Une étude sur des canaux ioniques de clones cardiaques humains a montré que le granisétron avait le potentiel d'affecter la repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG. Il a été montré que le granisétron bloquait à la fois les canaux sodiques et potassiques, ce qui potentiellement affecte la dépolarisation et repolarisation par allongement des intervalles PR, QRS et QT. Cette donnée permet de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à cette classe pharmacologique entraînant l'apparition de modifications de l'ECG (en particulier allongement du QT et du QRS). Cependant, il n'y a pas de modification de la fréquence cardiaque, de

RCP mai 2009	RCP actuel
	la pression sanguine ou du tracé de l'ECG. Si des modifications apparaissent, elles sont en général sans retentissement clinique.
6.3. Durée de conservation 3 ans	6.3 Durée de conservation 5 ans

KYTRIL 3 mg

RCP Mai 2009	RCP actuel
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	
KYTRIL 3 mg/3 ml, solution injectable pour voie intraveineuse	Kytril 3 mg/ 3 ml, solution injectable
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	
Chlorhydrate de granisétron.....3,36 mg Quantité correspondant à granisétron base.....3,00 mg Pour une ampoule. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	La substance active est le granisétron. Chaque ml de solution injectable contient 1 mg de granisétron (sous forme de chlorhydrate). <i>Excipients à effet notoire</i> : sodium Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	
Solution injectable.	Solution injectable La solution injectable est une solution liquide claire, incolore.
4. DONNEES CLINIQUES	
4.1. Indications thérapeutiques Prévention et traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie cytotoxique moyennement à hautement émétisante et la radiothérapie hautement émétisante chez l'adulte.	4.1 Indications thérapeutiques Les solutions injectables de Kytril sont indiquées chez l'adulte dans la prévention et le traitement : - des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et la radiothérapie, - des nausées et vomissements post-opératoires. Kytril solution injectable est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie et la radiothérapie. Kytril solution injectable est indiqué chez l'enfant âgé de 2 ans et plus dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie.
4.2. Posologie et mode d'administration Réservé à l'adulte à partir de 15 ans. La dose initiale est de 3 mg administrée soit en perfusion, soit en IV	4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> • <i>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la</i>

RCP Mai 2009	RCP actuel
lente avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. Dans certaines circonstances (utilisation de drogues cytotoxiques très émétisantes et/ou prescrites à très fortes doses, facteurs liés au patient tels que sujets jeunes, de sexe féminin, ayant l'expérience de phénomènes émétiques lors de précédents traitements cytotoxiques...) une association à une corticothérapie pourra être utilisée d'emblée. Pour le traitement des nausées ou des vomissements aigus, une deuxième voire une troisième dose de 3 mg par jour peuvent être administrées dans les premières 24 heures (en respectant un intervalle d'au moins 10 minutes entre 2 injections). Ne pas dépasser 9 mg de granisétron par 24 heures. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez le sujet âgé ni l'insuffisant rénal ou hépatique. Ce médicament ne peut être administré par voie intraveineuse, qu'après dilution extemporanée, soit en perfusion sur une durée de 5 minutes, soit en IV lente sur une durée de 30 secondes minimum. • Préparation de la perfusion: pour administrer une dose de 3 mg, prélever les 3 ml de l'ampoule et les diluer dans 20 à 50 ml d'une solution compatible. • Préparation pour administration en IV lente: pour administrer une dose de 3 mg, prélever les 3 ml de l'ampoule et les diluer dans 15 ml d'une solution compatible. Solutions compatibles : ◦ chlorure de sodium à 0.9 %, chlorure de sodium à 0.18 % et glucose 4 % ◦ glucose 5 % ◦ solution de Hartmann	<i>radiothérapie</i> <i>Prévention (nausées aiguës et retardées)</i> Une dose de 1 à 3 mg (10 à 40 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée soit par voie intraveineuse (IV) lente soit diluée en perfusion IV, 5 minutes avant le début de la chimiothérapie. La solution doit être diluée à 5 ml par mg. <i>Traitement (nausées aiguës)</i> Une dose de 1 à 3 mg (10 à 40 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée soit par injection IV lente, soit diluée en perfusion IV sur 5 minutes. La solution doit être diluée à 5 ml par mg. Des doses d'entretien ultérieures de Kytril solution injectable peuvent être administrées en respectant un intervalle d'au moins 10 minutes entre chacune d'elles. La dose maximale ne doit pas dépasser 9 mg par 24 heures. <i>Association avec les corticostéroïdes</i> L'efficacité du granisétron par voie parentérale peut être augmentée par l'administration intraveineuse d'une dose de corticostéroïde, par exemple 8 à 20 mg de dexaméthasone avant le début du traitement cytostatique ou 250 mg de méthylprednisolone avant le début et peu après la fin de la chimiothérapie. <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de Kytril solution injectable chez l'enfant âgé de 2 ans et plus ont été bien établies dans la prévention et le traitement (contrôle) des nausées et vomissements aigus induits par la chimiothérapie et dans la prévention et le traitement (contrôle) des nausées et vomissements retardés induits par la chimiothérapie. Une dose de 10 à 40 µg/kg de poids corporel (jusqu'à 3 mg), diluée dans 10 à 30 ml de soluté pour perfusion, doit être administrée par perfusion IV sur 5 minutes, avant le début de la chimiothérapie. Une dose supplémentaire peut être administrée dans les 24 heures, si nécessaire. Cette dose additionnelle ne doit pas être administrée dans les 10 minutes après la perfusion initiale.

RCP Mai 2009	RCP actuel
◦ solution de lactate de sodium ◦ solution de mannitol.	• <i>Nausées et vomissements post-opératoires</i> Une dose de 1 mg (10 µg/kg) de Kytril solution injectable doit être administrée par injection IV lente. La dose maximale de Kytril ne doit pas dépasser 3 mg par 24 heures. Pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires, l'administration doit être terminée avant l'initiation de l'anesthésie. <i>Population pédiatrique</i> Les données actuellement disponibles sont décrites en rubrique 5.1 mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée. Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander l'administration de la solution injectable chez l'enfant dans la prévention et traitement des nausées et vomissements post-opératoires. <i>Populations spéciales :</i> <i>Patients âgés et Insuffisants rénaux</i> Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés, ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. <i>Insuffisants hépatiques</i> A ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des événements indésirables chez les patients ayant des troubles hépatiques. En se basant sur sa cinétique, bien qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire, Kytril doit être utilisé avec prudence dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.2). <u>Mode d'administration</u> Cette administration peut être réalisée par injection IV lente (sur 30 secondes) soit par perfusion IV sur 5 minutes, diluée dans 20 à 50 ml d'un soluté compatible pour perfusion.

RCP Mai 2009	RCP actuel
4.3. Contre-indications Hypersensibilité au granisétron ou à l'un des excipients.	4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde Prendre en compte le risque éventuel d'hypersensibilité croisée avec les autres antagonistes des récepteurs 5HT ₃ . Précautions d'emploi Le granisétron peut diminuer la motricité colique. En cas de signes d'occlusion subaiguë, une surveillance doit être exercée après l'administration du produit.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Le granisétron pouvant diminuer la motricité intestinale les patients présentant des signes d'occlusion intestinale subaiguë doivent être surveillés après son administration. Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ , des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec granisétron. Ces modifications peuvent avoir des conséquences cliniques chez les patients souffrant de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque préexistants. Il convient donc d'être prudent chez les patients atteints de comorbidités cardiaques, recevant une chimiothérapie cardiotoxique et/ou présentant des troubles électrolytiques concomitants (voir rubrique 4.5). Des cas de sensibilité croisée entre antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ (par exemple, dolasetron, ondansétron) ont été rapportés. Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée (3 mg), c'est-à-dire « sans sodium ».
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Chez l'homme, l'induction des enzymes hépatiques liée au phénobarbital provoque une augmentation de la clairance plasmatique totale de granisétron administré par voie I.V. d'environ 25%.	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT ₃ , des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec le granisétron. Cela peut avoir des conséquences cliniques chez les patients recevant de façon concomitante des médicaments connus pour allonger le QT et/ou arythmogènes, (voir rubrique 4.4).

RCP Mai 2009	RCP actuel
Des études chez le volontaire sain n'ont pas mis en évidence d'interaction avec la cimétidine, l'halopéridol, le lorazépam.	Les études réalisées sur sujets sains n'ont pas mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les benzodiazépines (lorazépam), les neuroleptiques (halopéridol) ou les anti-ulcéreux (cimétidine). De plus, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre le granisétron et les chimiothérapies anticancéreuses émétisantes. Aucune étude d'interaction spécifique n'a été réalisée chez des patients sous anesthésie.
4.6. Grossesse et allaitement <i>Grossesse</i> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du granisétron. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du granisétron lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le granisétron pendant la grossesse. <i>Allaitement</i> En cas d'allaitement ou de désir d'allaitement, l'utilisation de ce produit est déconseillée.	4.6 Fécondité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les données sur l'utilisation du granisétron chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le granisétron pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> L'excrétion du granisétron ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue à ce jour. Par mesure de précaution, l'allaitement n'est pas conseillé au cours du traitement avec Kytril. <u>Fécondité</u> Chez le rat, le granisétron n'a pas eu d'effet délétère sur la reproduction ou sur la fertilité.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Quelques rares cas de somnolence ont été rapportés dans les études	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Kytril n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire

RCP Mai 2009	RCP actuel								
cliniques sans qu'aucun lien de causalité avec le granisétron n'ait été établi.	des véhicules et à utiliser des machines.								
4.8. Effets indésirables <u>Affections du système immunitaire</u> Très rare : réactions d'hypersensibilité, parfois sévères (réactions anaphylactoïdes). <u>Affections du système nerveux</u> Céphalées le plus souvent modérées. <u>Affections vasculaires</u> Hypotension artérielle le plus souvent modérée. <u>Affections gastro-intestinales</u> Fréquent : constipation pouvant dans de rares cas se compliquer d'iléus ou d'occlusion intestinale en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque associés (ralentisseurs du transit, antécédent de chirurgie digestive). <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Rare : réactions cutanées bénignes. <u>Investigations</u> Rare : légère élévation des transaminases.	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Kytril sont les céphalées et la constipation pouvant être transitoires. Des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT, ont été rapportées avec Kytril (voir rubriques 4.4 et 4.5). <u>Résumé récapitulatif des effets indésirables</u> Le tableau des effets indésirables suivant a été établi à partir des essais cliniques et des données post-commercialisation concernant Kytril et d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Conventions MedDRA en matière de fréquence : Très fréquent : $\geq 1 / 10$; Fréquent : $\geq 1 / 100$ à $< 1 / 10$; Peu fréquent : $\geq 1 / 1000$ à $< 1 / 100$ Rare : ($\geq 1 / 10000$ à $< 1 / 1000$) Très rare : ($< 1 / 10000$) <table border="1"> <tr> <th colspan="2"><i>Affections du système immunitaire</i></th></tr> <tr> <td><i>Peu fréquent</i></td><td>Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)</td></tr> <tr> <th colspan="2"><i>Affections psychiatriques</i></th></tr> <tr> <td><i>Fréquent</i></td><td>Insomnie</td></tr> </table>	<i>Affections du système immunitaire</i>		<i>Peu fréquent</i>	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)	<i>Affections psychiatriques</i>		<i>Fréquent</i>	Insomnie
<i>Affections du système immunitaire</i>									
<i>Peu fréquent</i>	Réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie, urticaire, par exemple)								
<i>Affections psychiatriques</i>									
<i>Fréquent</i>	Insomnie								

RCP Mai 2009	RCP actuel	
	<i>Affections du système nerveux</i>	
	<i>Très fréquent</i>	Céphalées
	<i>Peu fréquent</i>	Réactions extrapyramidales
	<i>Affections cardiaques</i>	
	<i>Peu fréquent</i>	Allongement du QT
	<i>Affections gastro-intestinales</i>	
	<i>Très fréquent</i>	Constipation
	<i>Fréquent</i>	Diarrhée
	<i>Affections hépatobiliaires</i>	
	Fréquent	Augmentation des transaminases hépatiques*
	<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
	<i>Peu fréquent</i>	Eruption cutanée
* fréquence similaire chez les patients recevant le traitement comparateur <u>Description de certains effets indésirables</u> Comme avec d'autres antagonistes des récepteurs 5-HT₃, des modifications de l'ECG, dont l'allongement du QT ont été rapportées avec le granisétron (voir rubriques 4.4 et 4.5).		

RCP Mai 2009	RCP actuel
4.9. Surdosage	4.9 Surdosage Il n'existe pas d'antidote spécifique au Kytril. En cas de surdosage avec l'injection, un traitement symptomatique doit être administré. Des doses allant jusqu'à 38,5 mg de Kytril en une injection unique ont été rapportées, provoquant qu'une légère céphalée sans autres séquelles.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	
5.1. Propriétés pharmacodynamiques ANTAGONISTE DE LA SEROTONINE (5HT₃) (A: appareil digestif et métabolisme) Le granisétron est un antagoniste des récepteurs 5HT ₃ à la sérotonine, impliqués dans les phénomènes de réflexe émétique consécutifs aux traitements cytotoxiques.	5.1 Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et Anti-nauséeux, Antagonistes de la Sérotonine (5HT ₃) code ATC : A04AA02 <u>Mécanismes neurologiques, nausées et vomissements induits par la sérotonine</u> La sérotonine est le principal neurotransmetteur responsable de vomissements secondaires à la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les récepteurs 5-HT ₃ sont localisés dans 3 zones : les terminaisons nerveuses vagues du tractus gastro-intestinal et les chémorécepteurs de la trigger zone (zone gâchette) situés dans <i>l'area postrema</i> et le <i>noyau du tractus solitaire</i> du centre du vomissement dans le tronc cérébral. La zone gâchette est située dans le plancher du 4ème ventricule (<i>area postrema</i>). Cette structure est dépourvue de barrière hémato-encéphalique et détectera les agents émetteurs dans la circulation sanguine et le liquide céphalo-rachidien. Le centre du vomissement est situé dans les structures médullaires du tronc cérébral. Il reçoit essentiellement les stimuli de la zone gâchette et un stimulus vagal et sympathique de l'intestin. Après une exposition à des radiations ou à des substances cytotoxiques, la sérotonine (5-HT) est libérée par les cellules entérochromaffines de la muqueuse de l'intestin grêle qui sont adjacentes aux afférences vagues sur lesquelles les récepteurs 5-HT ₃

RCP Mai 2009	RCP actuel
	sont situés. La sérotonine libérée active les neurones vagues par l'intermédiaire des récepteurs 5-HT₃ aboutissant à une réponse émétisante médiée par les récepteurs de la zone gâchette de <i>l'area postrema</i>. <u>Mécanisme d'action</u> Le granisétron est un anti-émétique puissant et un antagoniste hautement sélectif des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃). Les études avec des ligands radio-marqués ont montré que le granisétron avait une affinité négligeable avec d'autres types de récepteurs, dont les sites de liaison de la 5-HT et de la dopamine D₂. <u>Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et la radiothérapie</u> Le granisétron administré par voie intraveineuse a montré qu'il prévenait les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie chez l'adulte et l'enfant de 2 à 16 ans. <u>Nausées et vomissements post-opératoires</u> Le granisétron administré par voie intraveineuse s'est montré efficace dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements post-opératoires de l'adulte. <u>Propriétés pharmacologiques du granisétron</u> Une interaction avec les agents neurotropes et d'autres substances actives, en rapport avec leur activité sur le cytochrome P450, a été rapportée (voir rubrique 4.5). Des études <i>in vitro</i> ont révélé que la sous-famille 3A4 du cytochrome P450 (impliquée dans le métabolisme de quelques-uns des principaux agents narcotiques) n'est pas affectée par le granisétron. Bien que l'on ait montré que le kétoconazole inhibe le cycle d'oxydation du granisétron <i>in vitro</i>, cet effet n'est pas jugé comme

RCP Mai 2009	RCP actuel
	cliniquement significatif. Bien qu'un allongement du QT ait été observé avec des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (voir rubriques 4.4), cet effet est d'une si faible incidence et magnitude qu'il n'y a pas de traduction clinique chez le sujet normal. Cependant, il est conseillé de surveiller à la fois l'ECG et les anomalies cliniques lorsque les patients sont traités simultanément avec des agents connus pour prolonger l'espace QT (voir rubrique 4.5). <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation clinique du granisétron a été rapportée par Candiotti et coll. Une étude multicentrique prospective, randomisée, réalisée en double aveugle sur des groupes parallèles, a évalué 157 enfants âgés de 2 à 16 ans devant subir une intervention chirurgicale élective. Les nausées et vomissements post-opératoires ont été parfaitement contrôlés pendant les deux premières heures suivant l'intervention chez la plupart des patients.
5.2. Propriétés pharmacocinétiques Les caractéristiques pharmacocinétiques du granisétron sont les suivantes : • cinétique linéaire aux doses thérapeutiques • volume de distribution de l'ordre de 3 l/kg • taux de fixation aux protéines sériques de 65 % • clairance essentiellement de type hépatique, rapide chez la plupart des patients • biotransformation caractérisée par des réactions de N-déméthylation et d'oxydation du noyau aromatique suivi de conjugaisons • demi-vie plasmatique de 9 heures avec une large variabilité inter-individuelle	5.2 Propriétés pharmacocinétiques La pharmacocinétique du granisétron administré oralement est linéaire jusqu'à 2,5 fois la dose recommandée chez l'adulte. D'après les études de recherche de doses, il est à noter cependant que l'efficacité antiémétique du granisétron n'est pas explicitement corrélée aux doses administrées ou aux concentrations plasmatiques du granistéron. Une quadruple augmentation prophylactique de la dose initiale de granisétron ne présente pas de différences en termes de proportions de patients répondant au traitement ou de durée de contrôle des symptômes.

RCP Mai 2009	RCP actuel
excrétion urinaire correspondant à 12 % de la dose administrée sous forme inchangée et 50 % sous forme de métabolites; le reste de la dose est éliminé par les fèces sous forme de métabolites. Il n'y a pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité clinique du granisétron qui peut être efficace sans être détectable dans le plasma.	<u>Distribution</u> La distribution du granisétron est importante, avec un volume de distribution moyen d'environ 3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 %. <u>Biotransformation</u> Le granisétron est essentiellement métabolisé dans le foie par oxydation suivie d'une conjugaison. Les composés principaux sont le 7-OH-granisétron et ses conjugués sulfates et glucuronides. Bien que des propriétés anti-émétiques aient été observées pour le 7-OH-granisétron et le granisétron N-diméthyl indazoline, il est peu probable qu'ils contribuent de manière significative à l'activité pharmacologique du granisétron chez l'adulte. Des études <i>in vitro</i> sur microsomes hépatiques ont montré que la principale voie métabolique du granisétron était inhibée par le kétoconazole, suggérant ainsi que son métabolisme est médié par la sous-famille 3A du cytochrome P450 (voir section 4.5). <u>Elimination</u> Le granisétron est essentiellement éliminé par métabolisation hépatique. En moyenne 12 % d'une dose administrée se retrouvent sous forme de granisétron inchangé dans les urines, tandis que la proportion de ses métabolites atteint 47 % de la dose. Le reste est excrété dans les fèces sous forme de métabolites. La demi-vie plasmatique moyenne, par voies orale et intraveineuse, est d'environ 9 heures, avec une large variabilité inter-sujets. <u>Pharmacocinétique dans des populations particulières</u> <i>Insuffisance rénale</i> Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques enregistrés après une dose intraveineuse unique sont généralement comparables à

RCP Mai 2009	RCP actuel
	ceux observés chez les sujets sains. <i>Insuffisance hépatique</i> Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique secondaire à un envahissement tumoral, la clairance plasmatique totale d'une dose intraveineuse a été quasiment 50% inférieure à celle de patients ne présentant pas d'atteinte hépatique. Néanmoins, aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2). <i>Patients âgés</i> Chez les patients âgés ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques se sont situés dans les limites de ceux observés chez des patients plus jeunes. <i>Population pédiatrique</i> Chez les enfants ayant reçu une dose intraveineuse unique, les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux observés chez l'adulte après ajustement en fonction du poids corporel des paramètres appropriés (volume de distribution, clairance plasmatique totale).
5.3. Données de sécurité préclinique	5.3 Données de sécurité préclinique Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme, sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie, de toxicité à doses répétées, de toxicité sur la reproduction et de génotoxicité. Les études de carcinogénicité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme lorsque la dose recommandée chez l'homme est utilisée. Cependant, en cas d'administration de doses supérieures et sur une période prolongée, le risque de carcinogénicité ne peut être exclu. Une étude sur des canaux ioniques de clones cardiaques humains a montré que le granisétron avait le potentiel d'affecter la

RCP Mai 2009	RCP actuel
	repolarisation cardiaque en bloquant les canaux potassiques HERG. Il a été montré que le granisétron bloquait à la fois les canaux sodiques et potassiques, ce qui potentiellement affecte la dépolarisation et repolarisation par allongement des intervalles PR, QRS et QT. Cette donnée permet de mieux appréhender les mécanismes moléculaires associés à cette classe pharmacologique entraînant l'apparition de modifications de l'ECG (en particulier allongement du QT et du QRS). Cependant, il n'y a pas de modification de la fréquence cardiaque, de la pression sanguine ou du tracé de l'ECG. Si des modifications apparaissent, elles sont en général sans retentissement clinique.