

Emetril Monograf

1- Tıbbi farmasötik ürünün adı

Emetril 3 mg/3ml İnfüzyon çözeltisi içeren ampul

2- Kalitatif ve kantitatif bileşimi

Her bir Ampul;

Granisetron Hidroklorür.....	3.35 mg	
(Granisetron Baz eşdeğeri.....)	3.00 mg)	
Sodyum Klorür	27.00 mg	
Sitrik Asit Monohidrat	6.00 mg	
Sodyum Hidroksit/Hidroklorik asit	k.m. pH 5.3'e ayar için	
Enjeksiyonluk Su.....	k.m. 3.00 ml	içerir.

3- Farmasötik formu

İnfüzyon çözeltisi (ampulde)

4- Klinik bilgiler

4.1- Terapötik endikasyonu

Granisetron, sitostatik tedavi ve kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde endikedir.

Granisetron, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde endikedir. Diğer antiemetiklerde olduğu gibi, postoperatif bulantı ve/veya kusma beklentisinin az olduğu hastalarda rutin profilaksi tavsiye edilmemektedir. Postoperatif dönemde bulantı ve/veya kusmadan kaçınılması gereken hastalarda, postoperatif bulantı ve/veya kusma insidansı düşük dahi olsa granisetron enjektabl tavsiye edilmektedir.

4.2- Pozoloji ve kullanım şekli

Sitostatik Tedavi ve Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi Yetişkinler:

Granisetron enjektablın 10 mcg/kg dozda kemoterapi başlangıcından önceki 30 dakikalık süre içinde uygulanması önerilmektedir. Granisetron enjektabl seyreltilmeksizin 30 saniyede intravenöz bolus şeklinde ya da % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz ile toplam hacim 20-50 ml olacak şekilde seyreltilerek 5 dakikada infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Granisetron enjektablin seyreltilerek hazırlanan infüzyon solüsyonunun uygulamadan hemen önce hazırlanması önerilmektedir. Bununla birlikte % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz ile seyreltilerek hazırlanan solüsyon oda sıcaklığında, normal ışık koşullarında 24 saat süreyle stabildir.

Çocuklar:

Granisetron enjektablin, 2-16 yaş arası çocuklarda 10 mcg/kg dozda kullanılması önerilmektedir. Granisetron'un 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili araştırma yapılmamıştır.

Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi ve Tedavisi

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi için granisetron'un 1 mg'lık dozunun seyreltilmeden, intravenöz olarak 30 saniye içinde, anesteziye girişten önce veya anesteziyenin çıkıştan hemen sonra uygulanması önerilmektedir.

Cerrahi girişim sonrasında meydana gelen bulantı ve/veya kusmanın tedavisi için granisetron'un 1 mg'lık dozunun seyreltilmeden, intravenöz olarak 30 saniye içinde, uygulanması önerilmektedir.

Çocuklar

Granisetron enjektablin, çocuk hastalarda postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği henüz araştırılmamıştır.

Yaşlılar: Yaşlı hastalar için özel bir uygulama gerektirmez.

Böbrek veya Karaciğer Bozukluğu Olan Hastalar: Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar için özel bir uygulama gerektirmez.

Geçimsizlik:

Granisetron enjektabl aşağıdaki infüzyon çözeltilerinin herhangi biri ile seyreltilir:

% 0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi

% 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

% 0.9 sodyum klorür ve % 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

% 0.45 sodyum klorür ve % 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

% 10 mannitol enjeksiyonluk çözeltisi (infüzyon için)

Diğer infüzyon çözeltileri kullanılmamalıdır.

Genel bir önlem olarak granisetron enjektabl diğer ilaçlar ile aynı çözeltilerde karıştırılmamalıdır. Uygulama setlerinin Y-bölgesine enjekte edilen ilaçlardan aşağıda belirtilenler, granisetron ile kimyasal olarak stabil olduğu doğrulanmış olan ilaçlardır.

İlaç	Konsantrasyon
Siklofosfamid	2 mg/ml
Sitarabin	2 mg/ml
Dakarbazin	1.7 mg/ml
Deksametazon	0.24 mg/ml
Doksorubisin	0.2 mg/ml
Fluorourasil	2 mg/ml
Furosemid	0.4 mg/ml
İfosfamid	4 mg/ml
Magnezyum sülfat	4 gram/250 ml
Metotreksat	12.5 mg/ml
Potasyum klorür	40 mEq/L

Buna ek olarak granisetron'un, deksametazon ve mannitol içeren infüzyon çözeltisi de 24 saat süresince stabildir.

4.3- Kontrendikasyonları

Granisetron veya ilacın bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen bireylerde kullanılmamalıdır.

4.4- Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri

Uzun QT Sendromu/Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Granisetron barsak hareketlerini azaltabileceğinden subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar, granisetron uygulanmasını takiben izlenmelidir. Abdominal cerrahi sonrasında veya kemoterapi uyarımlı bulantı ve kusma bulunan hastalardaki granisetron kullanımı, bu hastalardaki bulunabilecek bir ilerleyici ileus ve/veya gastrik distansiyonu maskeleyebilir.

Çocuklarda Kullanım:

Granisetron'un, 2 ile 16 yaş arasındaki çocuk hastalardaki sitostatik tedavi veya kemoterapi uyarımlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde kullanımı için "Pozoloji ve Kullanım Şekli" kısmına bakınız. Granisetron enjektablin 2 yaşın altındaki çocuk hastalarda etkinliği ve güvenilirliği araştırılmamıştır.

Yaşlılarda Kullanım:

Kemoterapi klinik çalışmaları sırasında, 65 yaş ve üstü 713 hastaya granisetron enjektabl uygulanmıştır. Değişik yaş gruplarındaki etkinlik ve güvenilirlik benzer bulunmuştur.

Postoperatif bulantı ve kusma ile ilgili klinik çalışmalarda 47'si 75 yaş ve üstü olan 168 hastaya (65 yaş ve üstü) granisetron enjektabl uygulanmıştır. Bu klinik çalışmalarda yeterli sayıda 65 yaş ve üstü hasta incelenemediği için, yaşlı bireyler ile genç bireyler arasında granisetron uygulamasına verilen cevapta oluşabilecek bir farklılığı değerlendirmek mümkün olmamıştır. Bildirilen diğer klinik deneyimlere göre yaşlı ve genç hastaların granisetron uygulamasına cevapları arasında bir farka rastlanmamıştır.

4.5- Diğer ilaçlar etkileşim ve diğer etkileşim türleri

Granisetron, ilaçları metabolize eden sitokrom P-450 enzim sistemini indüklememektedir. Diğer ilaçlar ile meydana gelebilecek farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri inceleme amacıyla yapılmış güvenilir çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak, insanlarda, granisetron'un enjektabl formu, antiemetik tedavilerde genelde reçete edilen benzodiazepinler, nöroleptikler ve antiülser ilaçlar ile güvenli bir şekilde uygulanmıştır. Granisetron, emetojenik kanser tedavisi ile de etkileşime girmediği izlenimini vermektedir. Granisetron, karaciğerde ilaçları metabolize eden sitokrom P-450 enzimleri tarafından metabolize edildiği için, bu enzimlerin indüktörleri veya inhibitörleri, granisetron'un klirensini ve dolayısıyla yarı ömrünü değiştirebilirler.

4.6- Gebelik ve laktasyonda kullanım

Hamilelik. Teratojenik etki:

FDA hamilelik kategorisi B.

Hamile sıçanlarda 9 mg/kg/gün'e kadar intravenöz dozlarda (54 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 146 katı) ve hamile tavşanlarda 3 mg/kg/gün'e kadar intravenöz dozlarda (35.4 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 96 katı) yapılan üreme ile ilgili çalışmalar sonucunda granisetron'un neden olduğu herhangi bir fetus zararına veya fertilitte bozukluğuna rastlanmamıştır. Bununla birlikte, hamile kadınlarda uygun ve kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Hayvan üreme çalışmaları, insanda meydana gelebilecek cevabı her zaman ön göremediğinden, granisetron hamilelerde ancak gerçekten ihtiyaç duyulduğunda kullanılmalıdır.

Emziren anneler:

Granisetron'un anne sütü ile atılıp atılmadığı konusunda veri bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

4.7- Araç ve makina kullanmaya etkisi

Araç ve makina kullanma üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8- İstenmeyen etkiler (sıklık ve şiddet)

Granisetron, insan çalışmalarında genellikle iyi tolere edilmiştir. Kesinlikle granisetron uygulaması ile ilişkili olan herhangi bir ekstrapiramidal etki veya başka ciddi advers reaksiyonlar görülmemiştir.

Bu sınıfın diğer ilaçları ile bildirildiği gibi baş ağrısı ve kabızlık en sık kaydedilen advers olaylar olmakla birlikte, bunların çoğu hafif veya orta şiddette görülmüştür. Önemsiz cilt döküntüleri gibi allerjik reaksiyonlar nadiren görülür.

Kemoterapi Uyarımlı Bulantı veya Kusma:

Aşağıda sunulan veriler kontrollü klinik çalışmalar ve rutin hasta tedavisi sırasında bildirilmiştir. Yüzde rakamları yalnızca klinik çalışmalardan elde edilmiştir. Tek gün kemoterapi çalışmalarında granisetron enjektabl uygulanan hastalarda en çok bildirilen 5 yan etkinin (\geq % 3) karşılaştırmalı sıklığı aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu hastalara, granisetron enjektabl uygulamasından sonraki 24 saatlik süre içinde başlıca sisplatin içeren kemoterapi ve intravenöz sıvılar uygulandı. Yan etkiler, genelde, granisetron enjektabl uygulamasını izleyen 7 gün boyunca kaydedildi. Bir plasebo grubu bulunmadığı için bu yan etkilerin ne kadarına granisetron enjektablın neden olduğu kesin olarak söylenemez; sadece baş ağrısı karşılaştırma gruplarına oranla daha sık görülmüştür.

Tablo. Klinik Çalışmalardaki Başlıca Yan Etkiler – Tek Günlük Kemoterapi

	Yan etki görülen hastaların yüzdesi	
	Granisetron Enjektabl 40 mcg/kg (n=1268)	Mukayese ilacı ¹ (n=422)
Baş ağrısı	%14	%6
Asteni	%5	%6
Uyuklama	%4	%15
Diyare	%4	%6
Konstipasyon	%3	%3

1. Metoklopramid/deksametazon, fenotiazinler/deksametazon

Emetojenik kanser tedavilerinin tek-gün ve çoklu-gün uygulandığı klinik çalışmalarda 3000'nin üzerinde hastaya granisetron enjektabl (2-160 mcg/kg) uygulanmıştır. Yukarıdaki tabloda kaydedilenlerin dışında da olaylar görülmüştür. Bu olayların bir çoğuna granisetron'un neden olduğu kesin değildir.

Hepatik: Başlıca sisplatin tedavi rejimlerinin uygulandığı karşılaştırmalı çalışmalarda granisetron enjektabl verilmesinin ardından hastaların % 2.8'inde AST ve % 3.3'ünde ALT değerleri yükselmiştir (Normal değer sınırının 2 katından fazla). Bu olaya rastlama sıklığı mukayese ilaçları ile görülenden anlamlı derecede farklı bulunmamıştır (AST % 2.1 ; ALT % 2.4).

Kardiyovasküler: Hipertansiyon (% 2); hipotansiyon; sinus bradikardi ve atriyal fibrilasyon gibi aritmiler; çeşitli derecelerde A-V bloğu; sürekli olmayan taşikardiyi de içeren ventriküler ektopi ve EKG anormallikleri nadiren görülmüştür.

Merkezi Sinir Sistemi: Hastaların % 2'sinden azında ajitasyon, anksiyete, MSS stimülasyonu ve uykusuzluk görüldü. Ekstrapiramidal sendrom nadiren ve ancak bu sendrom ile ilgili başka ilaçlar ile birlikte kullanıldığı zaman meydana gelmiştir.

Aşırı duyarlılık: Nadiren, bazen şiddetli (anafilaksi, nefes darlığı, ürtiker) aşırı duyarlılık vakaları kaydedildi.

Diğer: Ateş (% 3), tad alma bozukluğu (% 2), deri döküntüsü (% 1). Çoklu-gün karşılaştırma çalışmalarında enjektabl granisetron ile ateş (% 8.6), genelde deksametazon içeren mukayese ilaçlarına (% 3.4) oranla daha sık meydana gelmiştir (p<0.014).

Postoperatif bulantı ve kusma

Kontrollü klinik çalışmalarda, granisetron 1 mg enjektabl uygulanan yetişkin hastaların \geq % 2'sinde kaydedilen yan etkiler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Yan etkiler \geq %2

	Yan etki görülen hastaların yüzdesi	
	Granisetron Enjektabl 1 mg (n= 267)	Plasebo (n=266)
Ağrı	10.1	8.3
Konstipasyon	9.4	12.0
Anemi	9.4	10.2
Başağrısı	8.6	7.1
Ateş	7.9	4.5
Karın Ağrısı	6.0	6.0
Hepatik Enzimlerde Yükselme	5.6	4.1
Uykusuzluk	4.9	6.0
Bradikardi	4.5	5.3
Baş dönmesi	4.1	3.4
Lökositoz	3.7	4.1
Anksiyete	3.4	3.8
Hipotansiyon	3.4	3.8
Diyare	3.4	1.1
Meteorizm	3.0	3.0
İnfeksiyon	3.0	2.3
Dispepsi	3.0	1.9
Hipertansiyon	2.6	4.1
Üriner sistem infeksiyonu	2.6	3.4
Oliguri	2.2	1.5
Öksürük	2.2	1.1

Japonya'da yapılan bir klinik çalışmada yan etki tipleri yukarıdaki tabloda bildirilenlerden belirgin derecede farklı olmuştur. Japonya'daki çalışmada, hastaların \geq % 2'sinde meydana gelen ve granisetron 1 mg uygulanan grupta plasebo grubuna göre daha sık görülen yan etkiler: ateş (% 56'ya karşılık % 50), balgamda artış (% 2.7'ye karşılık % 1.7), dermatitis (% 2.7'ye karşılık % 0).

4.9- Doz aşımı (semptomlar, acil önlem, antidot)

Granisetron'un doz aşımı durumunda uygulanacak spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Granisetron enjektablın 38.5 mg intravenöz doza kadar varan doz aşımı durumlarında hiçbir semptom görülmemiş veya hafif bir baş ağrısı bildirilmiştir.

5- Farmakolojik özellikler

Granisetron, güçlü ve yüksek derecede selektif bir 5-hidroksitriptamin₃ (5-HT₃) reseptör antagonisitidir ve 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT₂'yi içeren diğer serotonin reseptörlerine; alfa₁, alfa₂ veya beta adrenoreseptörlerine; dopamine-D₂ reseptörlerine; histamin-H₁ reseptörlerine ; benzodiazepin; pikrotoksin veya opioid reseptörlerine afinitesi çok azdır ya da hiç afinitesi yoktur.

5.1- Farmakodinamik özellikleri

5-HT₃ serotonin reseptörleri, periferde vagal sinir uçlarında ve merkezi sinir sisteminde de area postrema'da kemoreseptör tetik bölgesinde lokalize olmuştur. Emetojenik kemoterapi veya radyoterapi sırasında, mukozal enterokromafin hücrelerinden serotonin salgılanması ile 5-HT₃ reseptörleri uyarılır. Bu da vagal afferent deşarjına neden olarak kusmayı uyarır. Hayvan deneylerinde, granisetron'un 5-HT₃ reseptörlerine bağlanmak yoluyla serotonin uyarımını bloke ettiği ve sisplatin gibi emetojenik bir ajanla uyarımı takip eden kusmayı engellediği kanıtlanmıştır. Dağ gelinciği hayvan modelinde, tek bir granisetron enjeksiyonu, yüksek doz sisplatin'in neden olduğu kusmayı önlemiş ya da 5 ile 30 saniye içinde durdurmuştur.

Granisetron, 5HT₃ reseptörlerini muhtemelen hem santral hem de periferik olarak bloke etmektedir. Eldeki veriler, granisetron'un antiemetik etkisini esas olarak periferik blokaj ile sağladığını düşündürmektedir. Birçok insan çalışmasında, granisetron'un, kalp atım hızı, EKG ve tansiyon üzerine az bir etkisi olmuştur. Diğer çalışmalarda da, prolaktin veya aldesteron plazma konsantrasyonları üzerine bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.

Granisetron enjektablin, 50 mcg/kg ya da 200 mcg/kg dozdaki tek intravenöz infüzyon uygulamasının, sağlıklı gönüllülerde oro-sekal geçiş zamanı üzerine hiçbir etkisi olmamıştır. Tek ve multipl oral dozlar, sağlıklı gönüllülerde kolon geçişini yavaşlatmıştır.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusma

Tek-gün Kemoterapisi

Sisplatin Temelli Kemoterapi

28 kanser hastasını içeren, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, 40 mcg/kg'lık tek bir intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan granisetron enjektabl, sisplatin kemoterapisi tarafından uyarılan bulantı ve kusmayı önlemede plaseboya göre anlamlı derecede daha etkili bulunmuştur (aşağıdaki tabloya bakınız).

Tablo. Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi – Tek-günlük Sisplatin Tedavisi¹

	Granisetron enjektabl	Plasebo	P-değeri
Hasta sayısı	14	14	
24 saat süresince cevap			
Tam cevap ²	%93	%7	<0.001
Kusma yok	%93	%14	<0.001
Hafiften daha şiddetli bulantı yok	%93	%7	<0.001

1) Sisplatin infüzyonuna, granisetron uygulamasından 10 dakika sonra başlanmış ve ortalama 1.5-3.0 saat süreyle devam edilmiştir. Ortalama sisplatin dozu granisetron grubunda 86 mg/m² plasebo grubunda ise 80 mg/m²'dir.

2) Kusma yok ve orta veya ciddi derecede bulantı yok.

Granisetron enjektabl aynı zamanda, sisplatin ≥ 75 mg/m² uygulanan kanser hastalarında yapılan randomize doz cevap çalışmasında da değerlendirilmiştir. Kullanılan ilave kemoterapi ajanları: antrasiklinler, karboplatin, sitostatik antibiyotikler, folik asit türevleri, metilhidrazin, nitrojen mustard analogları, podofilotoksin türevleri, pirimidin analogları, vinka alkaloidleri. 10 ve 40 mcg/kg dozdaki granisetron enjektabl uygulamaları, sisplatin uyarımlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde 2 mcg/kg dozdaki uygulamaya göre üstün bulunmuştur, ancak 40 mcg/kg dozdaki uygulamanın, 10 mcg/kg doz uygulamasına anlamlı derecede bir üstünlüğü yoktur (aşağıdaki tabloya bakınız).

Tablo. Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi – Tek-gün Yüksek-doz Sisplatin Tedavisi¹

	Granisetron Enjektabl (mcg/kg)			P-değeri (vs 2mcg/kg)	
	2	10	40	10	40
Hasta sayısı	52	52	53		
24 saat içinde cevap					
Tam cevap ²	%31	%62	%68	<0.002	<0.001
Kusma yok	%38	%65	%74	<0.001	<0.001
Hafiften daha şiddetli bulantı yok	%58	%75	%79	NS	0.007

1) Sisplatin infüzyonu, granisetron uygulamasından 10 dakika sonra başlatılmış ve ortalama 2.6 saat devam ettirilmiştir. Ortalama sisplatin dozu 96-99 mg/m²

2) Kusma yok ve orta veya ciddi derecede bulantı yok.

Granisetron enjektabl aynı zamanda, yüksek (≥ 80 –120 mg/m²) ya da düşük (50-79 mg/m²) sisplatin dozuna göre gruplandırılmış 353 hastada yapılan çift kör, randomize doz-cevap çalışmasında da değerlendirilmiştir. Her iki sisplatin grubundaki hastalardan elde edilen cevap oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi – Tek-gün Yüksek-doz ve Düşük-doz Sisplatin Tedavisi¹

	Granisetron Enjektabl (mcg/kg)				P-değeri (vs 5mcg/kg)		
	5	10	20	40	10	20	40
Yüksek-dozSisplatin							
Hasta sayısı	40	49	48	47			
24 saat içinde cevap							
Tam cevap ²	%18	%41	%40	%47	0.018	0.025	0.004
Kusma yok	%28	%47	%44	%53	NS	NS	0.016
Bulantı yok	%15	%35	%38	%43	0.036	0.019	0.005
Düşük-doz Sisplatin							
Hasta sayısı	42	41	40	46			
24 saat içinde cevap							
Tam cevap ²	%29	%56	%58	%41	0.012	0.009	NS
Kusma yok	%36	%63	%65	%43	0.012	0.008	NS
Bulantı yok	%29	%56	%38	%33	0.012	NS	NS

1) Sisplatin uygulamasına, granisetron enjektabl uygulamasından sonraki 10 dakika içinde başlanmış ve ortalama 2 saat devam edilmiştir. Sisplatin dozu ortalama; düşük doz 64 mg/m², yüksek doz 98 mg/m²

2) Kusma yok ve kurtarıcı antiemetik tedavi yok.

Hem düşük hem de yüksek doz sisplatin gruplarında, 10, 20 ve 40 mcg/kg dozdaki granisetron enjektabl uygulamaları, kemoterapi uygulamasından sonraki 24 saat içinde bulantı ve kusmayı önlemede 5 mcg/kg dozdaki granisetron enjektabl uygulamasına göre daha etkili bulunmuştur. 10 mcg/kg dozdaki granisetron enjektabl uygulaması en az, yüksek dozdaki uygulamalar kadar etkili bulunmuştur.

Orta Derecede Emetojenik Kemoterapi

Başlıca karboplatin 300 mg/m², sisplatin 20-50 mg/m², siklofosamid > 600 mg/m² içeren orta derecede emetojenik kemoterapi uygulanan hastalarda, granisetron enjektablın 40 mcg/kg dozdaki uygulaması, klorpromazin (50-200mg/24 saat) ve deksametazon (12 mg) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Granisetron enjektabl, bulantı ve kusmanın önlenmesinde klorpromazin rejimine göre üstün bulunmuştur (aşağıdaki tabloya bakınız).

Tablo. Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi – Tek-gün Orta Derecede Emetojenik Kemoterapi.

	Granisetron Enjektabl	Klorpromazin ¹	P-değeri
Hasta sayısı	133	133	
24 saat içinde cevap			
Tam cevap ²	%68	%47	<0.001
Kusma yok	%73	%53	<0.001
Hafif dereceden daha şiddetli bulantı yok	%77	%59	<0.001

1) Hastalar aynı zamanda deksametazon (12 mg) da uygulanmıştır.

2) Kusma yok ve orta veya ciddi derecede bulantı yok.

Orta derecede emetojenik kemoterapi ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda, 40 mcg/kg ve 160 mcg/kg dozdaki granisetron uygulamaları arasında etkinlik bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tekrarlamalı Kemoterapi Kürü

Kontrolsüz bir çalışmada, profilaktik olarak 40 mcg/kg dozdaki granisetron enjektabl, 512 kanser hastasına iki kemoterapi küründe, 224 hastaya en az 4 kemoterapi küründe ve 108 hastaya da en az 6 kemoterapi küründe uygulanmıştır. Granisetron enjektablın etkinliği ilk 6 kemoterapi küründe göreceli olarak sabit kalmıştır ve tam cevap oranları % 60-69 arasında gerçekleşmiştir (24 saat içinde kusma yok ve orta veya ciddi derecede bulantı yok). Hiçbir hasta üzerinde 15 kürden daha uzun çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik Çalışmalar

Randomize, çift kör bir çalışmada, 10, 20 ve 40 mcg/kg dozdaki granisetron enjektabl uygulanan 80 kanser hastası çocuktan (2 ile 16 yaş arasında) elde edilen cevaplar değerlendirilmiştir. Hastalara sisplatin ≥ 60 mg/m²; sitarabin ≥ 3 g/m²; siklofosfamid ≥ 1 g/m² veya nitrojen mustard ≥ 6 mg/m² tedavisi uygulanmıştır (aşağıdaki tabloya bakınız).

Tablo. Pediyatrik Hastalarda Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi

	Granisetron Enjektabl (mcg/kg)		
	10	20	40
Hasta Sayısı	29	26	25
Kusma Dönemi Sayısı Orta Değeri	2	3	1
Tam Cevap ¹	%21	%31	%32

1) Kusma yok ve orta veya ciddi derecede bulantı yok.

Bir başka klinik çalışmada, ifosfamid ≥ 3 g/m²/gün dozda 2 veya 3 gün süre ile tedavi edilen 88 çocuk hastada yapılan bir klinik çalışmada, granisetron enjektabl 20 mcg/kg dozdaki uygulaması ile klorpromazin artı deksametazon kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Granisetron enjektabl, ifosfamid tedavisinin yapıldığı her gün uygulanmıştır. 24 saat sonunda, granisetron enjektabl uygulaması ile hastaların % 22'sinden tam cevap alınırken, buna karşılık klorpromazin rejimi uygulanan hastaların % 10'unda tam cevap elde edilebilmiştir (Tam cevap: 24 saat içinde kusma yok ve orta veya ciddi derecede bulantı yok). Kusma dönemi sayısı orta değeri granisetron enjektabl için 1.5 ve klorpromazin için 7.0'dır.

Postoperatif Bulantı ve Kusma

Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi

Granisetron enjektablın postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesindeki etkinliği, 833'ü kadın, 35'i erkek 868 hastada değerlendirilmiştir. Bu hastaların 484'ü beyaz ırktan, 348'i Asyalı, 18'i siyah ırktan, 18'i diğer ırklardandı ve 61 hastanın yaşı 65 yaş ve üstüydü. Granisetron, elektif jinekolojik cerrahi girişim ya da kolesistektomi yapılan ve genel anestezi uygulanmış olan hastaları içeren randomize, çift kör, plasebo kontrollü 2 çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalara anesteziye girişten 5 dakika önce veya anesteziden çıkıştan hemen sonra, 0.1 mg, 1 mg veya 3 mg dozlarda granisetron enjektabl ya da plasebo uygulanmıştır. Amaçlanan hedef, cerrahi girişimden 24 saat sonra hiç kusma görülmeyen hastaların oranıdır. Cerrahi girişimi izleyen 24 saat süresince kusma ve bulantı dönemleri ve kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı kaydedilmiştir.

Her iki çalışmada da 1 mg dozda uygulanan granisetron enjektabl, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde plaseboya göre daha etkin bulunmuştur (aşağıdaki tabloya bakınız). 3 mg doz uygulanan hastalarda ek bir yarar görülmemiştir.

Tablo. Yetişkin Hastalarda Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi

Çalışma ve Etkinlik Hedefi	Plasebo	Granisetron Enjektabl		
		0.1mg	1 mg	3 mg
Çalışma 1				
Hasta sayısı	133	132	134	128
Kusma yok				
0-24 saat	%34	%45	%63**	%62**
Bulantı yok				
0-24 saat	%22	%28	%50**	%42**
Bulantı ve kusma yok				
0-24 saat	%18	%27	%49**	%42**
Kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı yok				
0-24 saat	%60	%67	%75*	%77*
Çalışma 2				
Hasta sayısı	117	-	110	114
Kusma yok				
0-24 saat	%56	-	%77**	%75*
Bulantı yok				
0-24 saat	%37	-	%59**	%56*

*p<0.05

**p<0.001 plaseboya karşı

Not: Kusma yok = Kusma yok ve kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı yok
Bulantı yok = Bulantı yok ve kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı yok

Cinsiyet/Irk

Erkek hastalar ve siyah ırktan hastaların sayısı çok az olduğu için herbir popülasyondaki farkları uygun şekilde değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Tedavisi

Granisetron enjektablın, postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisindeki etkinliği 731'i kadın, 113'ü erkek olan 844 hastada değerlendirilmiştir. Bu hastaların 777'si beyaz ırktan, 6'sı Asyalı, 41'i siyah ırktan, 20'si diğer ırklardandı ve 107 hastanın yaşı 65 yaş ve üstüydü. Cerrahi girişim geçirmiş, genel anestezi uygulanmış, profilaktik antiemetik ajan uygulanmamış ve operasyonu izleyen 4 saat içinde bulantı veya kusma deneyimi yaşamış yetişkin hastalarda yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada granisetron enjektablın etkinliği değerlendirilmiştir. Postoperatif bulantı veya kusma meydana gelen hastalara, 0.1 mg, 1 mg, 3 mg dozda granisetron enjektabl veya plasebo uygulanmıştır. Çalışma ilacının verilmesini izleyen 24 saat boyunca bulantı ve kusma dönemleri ve kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı kaydedilmiştir (aşağıdaki tabloya bakınız). 3 mg doz uygulanan hastalarda ek bir yarar görülmemiştir.

Tablo. Yetişkin Hastalarda Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Tedavisi

Çalışma ve Etkinlik Hedefi	Plasebo	Granisetron enjektabl		
		0.1mg	1 mg	3 mg
Çalışma 3				
Hasta sayısı	133	128	133	125
Kusma yok				
0-6 saat	%26	%53***	%58***	%60***
0-24 saat	%20	%38***	%46***	%49***
Bulantı yok				
0-6 saat	%17	%40***	%41***	%42***
0-24 saat	%13	%27**	%30**	%37***
Kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı yok				
0-6 saat	-	-	-	-
0-24 saat	%33	%51**	%61***	%61***
Çalışma 4				
Hasta sayısı (Bütün hastalar)	162	163	-	-
Kusma yok				
0-6 saat	%20	%32*	-	-
0-24 saat	%14	%23*	-	-
Bulantı yok				
0-6 saat	%13	%18	-	-
0-24 saat	%9	%14	-	-
Bulantı veya kusma yok				
0-6 saat	%13	%18	-	-
0-24 saat	%9	%14	-	-
Kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı yok				
0-6 saat	-	-	-	-
0-24 saat	%24	%34*	-	-
Kusma nedeni ile tedavi alan hastalar¹	86	103	-	-
Kusma yok				
0-6 saat	%21	%27	-	-
0-24 saat	%14	%20	-	-

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001 plaseboya karşı

1) Protokole spesifik analiz: Tedavi öncesinde kusması olan hastalar

Not: Kusma yok = Kusma yok ve kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı yok

Bulantı yok = Bulantı yok ve kurtarıcı antiemetik tedavi kullanımı yok

Cinsiyet/Irk

Erkek hastalar ve siyah ırktan hastaların sayısı çok az olduğu için her bir popülasyondaki farkları uygun şekilde değerlendirmek mümkün olmamıştır.

5.2- Farmakokinetik özellikleri

Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusma

Kemoterapi uygulanan yetişkin kanser hastalarında ve gönüllülerde granisetron enjektabın 40 mcg/kg dozda tek bir infüzyon halinde uygulanması ile elde edilen ortalama farmakokinetik veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Kemoterapi uygulanan yetişkin kanser hastalarında ve gönüllülerde, 40 mcg/kg'lık tek bir intravenöz granisetron enjektabl uygulamasından sonra elde edilen Farmakokinetik Parametreler.

	Pik Plazma Konsantrasyon (ng/ml)	Terminal Faz Plazma Yarı Ömrü (saat)	Total Klirens (L/saat/kg)	Dağılım Hacmi (L/kg)
Kanser hastaları				
Ortalama	63.8*	8.95*	0.38*	3.07*
Aralık	18.0-176	0.90-31.1	0.14-1.54	0.85-10.4
Gönüllüler				
21-42 yaş				
Ortalama	64.3t	4.91t	0.79t	3.04t
Aralık	11.2-182	0.88-15.2	0.20-2.56	1.68-6.13
65-81 yaş				
Ortalama	57.0t	7.69t	0.44t	3.97t
Aralık	14.6-153	2.65-17.7	0.17-1.06	1.75-7.01

*5 dakika infüzyon

t 3 dakika infüzyon

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 65 tir ve granisetron, plazma ile kırmızı kan hücreleri arasında serbestçe dağılmaktadır. Granisetron vücutta geniş ölçüde dağılır. Etki genellikle 24 saat sürer.

Metabolizma:

Granisetron'un metabolizması, N-demetilasyon ve aromatik halka oksidasyonu sonrasında ise konjügasyonu içermektedir. *İn vitro* karaciğer mikrozomal çalışmaları, granisetron'un ana metabolizma yolunun ketokanazol tarafından inhibe edildiğini göstermiştir ki bu metabolizmanın sitokrom P-450 3A alt ailesi aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Hayvan çalışmaları, metabolitlerden bazılarının da 5-HT₃ reseptör antagonisti etkinliğine sahip olduğu izlenimini uyandırmaktadır.

Eliminasyon:

Klirens baskın olarak karaciğer metabolizması yoluyla gerçekleşir. Normal gönüllülerde, uygulanan dozun yaklaşık % 12 kadarı, 48 saat içinde, idrarla değişmeden atılmaktadır. Dozun geri kalanının % 49'u idrarla ve % 34'ü feçesle metabolitleri halinde atılmaktadır.

Alt popülasyonlar:

Cinsiyet:

Bu çalışmalarda bireyler arası ve birey içinde çok yüksek değişkenlik vardır. Granisetron'un intravenöz infüzyonundan sonra, kadınlar ve erkeklerdeki ortalama EAA değerleri arasında bir farka rastlanmamıştır, genede erkeklerdeki pik plazma konsantrasyonu (C_{max}) değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yaşlılar :

40 mcg/kg'lık tek bir intravenöz doz granisetron uygulanmış yaşlı gönüllülerde (ortalama yaş 71), farmakokinetik parametrelerin değerleri genelde sağlıklı genç gönüllülerdekiler ile benzerdir; yaşlılarda klirens ortalama değerleri daha düşüktür ve yarı ömür daha uzundur.

Çocuk Hastalar:

40 mcg/kg'lık tek bir intravenöz doz granisetron uygulanmış kanser hastası çocuklarda (2 ile 16 yaş arası) yapılan bir farmakokinetik çalışma, dağılım hacminin ve total klirensin yaş ile birlikte arttığını göstermiştir. Pik plazma konsantrasyonu ve terminal faz yarı ömrü ile yaş arasında herhangi bir bağlantı gözlenmemiştir. Dağılım hacmi ve total klirens değerleri vücut ağırlığı ile düzeltilindiğinde, kanser hastası çocuk ve yetişkinlerdeki granisetron'un farmakokinetik parametreleri benzerdir.

Böbrek Yetmezliği Bulunan Hastalar:

40 mcg/kg'lık tek bir intravenöz doz granisetron uygulanmış ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, granisetron'un total klirensinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Karaciğer Bozukluğu Olan Hastalar:

Karaciğer kanseri nedeniyle karaciğer bozukluğu bulunan hastalarda yapılan bir farmakokinetik çalışma, total klirensin karaciğer bozukluğu bulunmayan hastalara kıyasla yarıya düştüğünü göstermiştir. Hastalardaki farmakokinetik parametrelerin büyük ölçüde değişken olması ve tavsiye edilen dozun çok üzerindeki dozların dahi iyi tolere edildiği göz önüne alındığında, karaciğer fonksiyon bozukluğu olasılığı bulunan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Postoperatif Bulantı ve Kusma

Elektif cerrahi müdahale geçirmiş ve genel dengeli anestezi uygulanmakta olan yetişkin hastalarda (yaş sınırları, 18-64 yaş) granisetron enjektabın 30 saniye içinde 1 mg dozdaki tek intravenöz uygulaması ile elde edilen ortalama farmakokinetik veriler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Cerrahi girişim geçirmiş 16 yetişkin hastada granisetron enjektablin 1 mg dozdaki tek bir intravenöz uygulamasından sonra elde edilen farmakokinetik veriler

	Terminal Faz Plazma Yarı Ömrü (saat)	Total Klirens (L/saat/kg)	Dağılım Hacmi (L/kg)
Ortalama	8.63	0.28	2.42
Aralık	1.77-17.73	0.07-0.71	0.71-4.13

Granisetron'un, cerrahi müdahale geçirmiş hastalardaki farmakokinetiği, kemoterapi uygulanan kanser hastalarında görülen ile benzerdir.

5.3- Prelinik emniyet verileri

Kanserojenite, Mutajenite, Fertilitenin Bozulması:

24 ay süreli bir karsinojenite çalışmasında, sıçanlara oral yoldan 1, 5 veya 50 mg/kg/gün (6, 30 veya 300 mg/m²/gün) dozda granisetron verilmiştir.

50 mg/kg/günlük doz, toksisite sebebiyle 59 uncu haftadan itibaren 25 mg/kg/gün'e düşürülmüştür. Vücut yüzeyi temel alındığında, ortalama boya sahip 50 kg ağırlığındaki bir kişi için (1.46 m² vücut yüzeyi) bu dozlar tavsiye edilen günlük klinik dozun (0.37 mg/m², intravenöz) sırasıyla 16, 81 ve 405 katına karşılık gelmektedir. 5 mg/kg/gün ve üzeri doz (30 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 81 katı) uygulanan erkek sıçanlarda ve 25 mg/kg/gün doz (150 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 405 katı) uygulanan dişi sıçanlarda, hepatosellüler karsinom ve adenom insidansında istatistik olarak anlamlı artış görülmüştür. Erkek sıçanlarda 1 mg/kg/gün doz ile (6 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 16 katı) ve dişi sıçanlarda 5 mg/kg/gün doz ile (30 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 81 katı) karaciğer tümörlerinde herhangi bir artış görülmemiştir.

12 ay süreli bir oral toksisite çalışmasında, 100 mg/kg/gün doz (600 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 1622 katı) granisetron uygulanan erkek ve dişi sıçanlarda hepatosellüler adenomlar meydana gelirken kontrol grubundaki sıçanlarda bu tip tümörlere rastlanmamıştır.

Granisetron'un, 24 ay süreli, farelerde gerçekleştirilen karsinojenite çalışmasında tümör insidansında istatistiki olarak anlamlı bir artış görülmemiştir, fakat bu çalışma kesin kanıt oluşturmamaktadır.

Sıçan çalışmalarındaki tümör bulguları sebebiyle, granisetron enjektabl sadece tavsiye edilen endikasyonda ve dozda kullanılmalıdır.

Granisetron *in vitro* Ames testinde, fare lenfoma hücresi ileri mutasyon deneyinde, *in vivo* fare mikronukleus testinde, *in vitro* ve *ex vivo* fare hepatosit UDS deneyinde mutajenik özellik göstermemiştir. Ancak granisetron, *in vitro* HeLa hücrelerinde UDS'de ve *in vitro* insan lenfosit kromozomal aberasyon testinde hücre poliploidi insidansında anlamlı derecede bir artışa neden olmuştur.

Granisetron'un 6 mg/kg/gün'e kadar olan subkütan dozlarının (36 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında tavsiye edilen insan dozunun 97 katı), erkek ve dişi sıçanların doğurganlığı ve üreme yeteneği üzerine bir etkisi görülmemiştir.

6- Farmasötik bilgiler

6.1-Yardımcı maddelerin kalite spesifikasyonu ve kantitatif miktarları

<u>Madde adı:</u>	<u>Spesifikasyon</u>	<u>Miktarı (mg)</u>
Sodyum Klorür	EP. 2002- 4th Ed. Supp. 4.6 sayfa:4108	27.0
Sitrik Asit Monohidrat	EP. 2002- 4th Ed. Supp. 4.6 sayfa:3972	6.00
Sodyum Hidroksit	EP. 2002- 4th Ed. Sayfa:1917	k.m. pH 5.3 ayarı için
Hidroklorik Asit	EP. 2002- 4th Ed. Sayfa:1332	k.m. pH 5.3 ayarı için
Enjeksiyonluk su	EP. 2002- 4th Ed. Supp. 4.6 sayfa:3552	k.m. 3 ml

6.2- Üretimdeki temel proseslerin tanımı

- Üretim ekipmanlarının temizlik ve sterilizasyonu
- Ambalaj gereçlerinin temizlik ve sterilizasyonu
- Tartım
- Çözme/Karıştırma
- pH Ayarlama
- Hacme tamamlama
- Steril filtreden süzme
- Aseptik Dolum ve kapama
- Etiketleme/Amabalaj

6.3- Bitmiş ürün spesifikasyonları

Görünüş	:	Renksiz ampuller içinde, renksiz ve berrak çözelti
Tanıma	:	Likit Koromatografi: Örnek kromatogramındaki ana pik, Standard kromatogramındaki Granisetron piki ile aynı alıkonma zamanında ve büyüklükte olmalıdır.
PH	:	4.7 - 7.3
Çekilebilir Hacim	:	Etiket hacminden az değildir.
Miktar	:	Etikette belirtilen miktarın %90.0'i ile %105.0'i arasında Granisetron içerir. (2.70-3.15 mg Granisetron/3 ml Ampul)
İlgili maddeler	:	
EP İmpC [Endo-N-(9-azabisiklo [3.3.1]non-3- il)-1 metil-1H-indazol-3-karboksamid]	:	%0.3'ten fazla değildir.
Her bir bilinmeyen impurite	:	%0.2'den fazla değildir.
Toplam impurite	:	%1.0'den fazla değildir.
Sterilite	:	Sterildir.
Bakteriyel endotoksinler	:	<9.9 IU/mg Granisetron Hidroklorür
Partiküllü maddeler	:	
- Gözle görülmeyen partiküller	:	
≥ 10µm partikül sayısı	:	<6000 adet/ampul
≥ 25µm partikül sayısı	:	<600 adet/ampul
- Gözle görülen partiküller	:	Bulunmamalıdır.

6.4- Geçimsizlik

Granisetron enjektabl aşağıdaki infüzyon çözeltilerinin herhangi biri ile seyretilebilir:

% 0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi

% 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

% 0.9 sodyum klorür ve % 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

% 0.45 sodyum klorür ve % 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

% 10 mannitol enjeksiyonluk çözeltisi (infüzyon için)

Diğer infüzyon çözeltileri kullanılmamalıdır.

Genel bir önlem olarak granisetron enjektabl diğer ilaçlar ile aynı çözeltilerde karıştırılmamalıdır. Uygulama setlerinin Y-bölgesine enjekte edilen ilaçlardan aşağıda belirtilenler, granisetron ile kimyasal olarak stabil olduğu doğrulanmış olan ilaçlardır.

İlaç	Konsantrasyon
Siklofosfamid	2 mg/ml
Sitarabin	2 mg/ml
Dakarbazin	1.7 mg/ml
Deksametazon	0.24 mg/ml
Dokсорubisin	0.2 mg/ml
Fluorourasil	2 mg/ml
Furosemid	0.4 mg/ml
İfosfamid	4 mg/ml
Magnezyum sülfat	4 gram/250 ml
Metotreksat	12.5 mg/ml
Potasyum klorür	40 mEq/L

Buna ek olarak granisetron'un, deksametazon ve mannitol içeren infüzyon çözeltisi de 24 saat süresince stabildir.

6.5- Raf ömrü ve ilk açıştan sonraki saklama süresi

Önerilen raf ömrü 2 yıldır. Seyreltikten sonra veya ampulün ilk açılmasından sonra oda sıcaklığı ve normal aydınlatmada 24 saat süre ile stabildir.

6.6- Özel saklama koşulları

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanır. Doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalıdır ve dondurulmamalıdır.

6.7- Ambalajın türü ve yapısı

Türü : Ampul
Tipi : Tip I renksiz cam.

6.8- Kullanma talimatı:

Sitostatik Tedavi ve Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi Yetişkinler:

Granisetron enjektablin 10 mcg/kg dozda kemoterapi başlangıcından önceki 30 dakikalık süre içinde uygulanması önerilmektedir. Granisetron enjektabl seyreltilmeksizin 30 saniyede intravenöz bolus şeklinde ya da % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz ile toplam hacim 20-50 ml olacak şekilde seyreltilerek 5 dakikada infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Granisetron enjektablin seyreltilerek hazırlanan infüzyon solüsyonunun uygulamadan hemen önce hazırlanması önerilmektedir. Bununla birlikte % 0.9 sodyum klorür veya % 5 dekstroz ile seyreltilerek hazırlanan solüsyon oda sıcaklığında, normal ışık koşullarında 24 saat süreyle stabildir.

Çocuklar:

Granisetron enjektablin, 2-16 yaş arası çocuklarda 10 mcg/kg dozda kullanılması önerilmektedir. Granisetron'un 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili araştırma yapılmamıştır.

Postoperatif Bulantı ve Kusmanın Önlenmesi ve Tedavisi

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi için granisetron'un 1 mg'lık dozunun seyreltilmeden, intravenöz olarak 30 saniye içinde, anesteziye girişten önce veya anesteziye girişten hemen sonra uygulanması önerilmektedir.

Cerrahi girişim sonrasında meydana gelen bulantı ve/veya kusmanın tedavisi için granisetron'un 1 mg'lık dozunun seyreltilmeden, intravenöz olarak 30 saniye içinde, uygulanması önerilmektedir.

Çocuklar

Granisetron enjektabın, çocuk hastalarda postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliği henüz araştırılmamıştır.

Yaşlılar:

Yaşlı hastalar için özel bir uygulama gerektirmez.

Böbrek veya Karaciğer Bozukluğu Olan Hastalar:

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalar için özel bir uygulama gerektirmez.

7- Reçeteli- Reçetesiz satış şekli

Reçete ile satılır.

8- Ruhsat sahibinin adı, adresi, tel, faks numaraları

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Prof.Dr.Bülent Tarcan Sok. No:5/1
34349 Gayrettepe/İstanbul
Tel : 0 (212) 274 81 50
Fax : 0 (212) 275 74 39

9- Ruhsat tarih-no

24.09.2007 – 212/75

10- Üretici adı, adresi, tel, faks numaraları

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.
Çobançeşme Mah. Sanayi cad. No: 13
34530 Yenibosna/İstanbul
Tel : 0 (212) 454 76 00
Fax : 0 (212) 653 21 48