

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GRANEXA 3 mg / 3mL İ.V. infüzyon çözeltisi içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir 3 mL'lik ampul, 3 mg granisetrona eşdeğer 3.36 mg granisetron HCl içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 27 mg, sodyum hidroksit/hidroklorik asit (pH 5.3'e ayar için)

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi içeren ampul.

Renksiz, berrak, partikülsüz ve pH'sı 5.3 olan çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Yüksek dozda sisplatin dahil başlangıç ve tekrarlanan emetogen kanser tedavisine bağlı bulantı ve/veya kusmanın önlenmesinde,
- Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kemoterapi uyarımlı bulantı ve kusmanın önlenmesi

Bulantı ve kusmanın önlenmesi için önerilen doz kemoterapi başlangıcından önceki 30 dk içinde intravenöz uygulanan 10 mcg/kg'dır.

GRANEXA seyreltilmeden 30 saniyede intravenöz uygulanmalı ya da 15 mL infüzyon sıvısı (%0.9 sodyum klorür) içinde 30 saniyenin altında olmamak kaydıyla intravenöz bolus olarak veya 20–50 mL olacak şekilde aşağıdaki infüzyon sınırlarından biri ile seyreltilerek 5 dakikada infüze edilmelidir (bkz;Uygulama Şekli).

Bulantı ve kusmanın tedavisinde, bulantı ve kusmanın önlenmesinde kullanılan doz önerilmektedir. Ek dozlar en az 10 dakika arayla uygulanmalıdır.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi için anesteziye başlamadan hemen önce GRANEXA'nın 1 mg'lık dozunun seyreltilmeden 30 saniye içinde intravenöz uygulanması önerilmektedir.

Postoperatif bulantı ve/veya kusmanın tedavisi için postoperatif bulantı ve kusmanın

önlenmesinde kullanılan doz önerilmektedir

GRANEXA 24 saatlik süre içerisinde en fazla üç kez uygulanabilir. Kullanılacak maksimum doz 9 mg'ı geçmemelidir.

Uygulama şekli:

GRANEXA intravenöz kullanım içindir. İntramusküler yoldan uygulanmamalıdır.

İnfüzyon Çözeltileri:

GRANEXA % 0.9 sodyum klorür ile 30 saniyenin altında olmamak kaydıyla intravenöz bolus olarak veya 20–50 mL % 0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi, % 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi, % 0.18 sodyum klorür ve % 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi, enjeksiyonluk Hartmann çözeltisi, sodyum laktat çözeltisi, % 10 mannitol enjeksiyonluk çözeltisi (infüzyon için) ile seyreltilerek 5 dakikada infüze edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde total klerens yaklaşık yarıya inmekle birlikte GRANEXA standart dozlarda çok iyi tolere edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Kemoterapi uyarımlı bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi için 2–16 yaş arası çocuklarda GRANEXA'nın 10 mcg/kg dozda kullanılması önerilmektedir. Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliği ise kanıtlanmamıştır. 2 yaşın altındaki çocuklarda granisetron kullanımı araştırılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için özel bir uygulama gerekmez. Bu yaş grubunda yetişkinlere verilen doz uygulanabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Granisetrona ya da bileşimindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer 5-HT₃ reseptör antagonistlerine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda GRANEXA aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülmesine neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

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.

GRANEXA mide ya da bağırsak hareketlerini azaltabileceğinden subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar GRANEXA uygulanmasını takiben izlenmelidir. Abdominal cerrahi sonrasında veya kemoterapi uyarımlı bulantı ve kusmalı hastalardaki granisetron kullanımı bu hastalardaki bulunabilecek bir ilerleyici ileus ve/veya gastrik distansiyonu maskeleyebilir.

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 enjeksiyonu tavsiye edilmektedir.

Genel bir önlem olarak GRANEXA ampul diğer ilaçlar ile aynı solüsyonlarda karıştırılmamalıdır. Tüm parenteral ürünlerde olduğu gibi GRANEXA uygulanmadan önce olası partikül ya da renk değişikliği açısından kontrol edilmelidir.

Bu tıbbi ürün her ampulde 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Granisetron in vitro uygulandığında, sitokrom P-450 ilaç metabolize edici enzim sistemini indüklemeyen ya da inhibe etmez. Diğer ilaçlar ile farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimleri değerlendirebilecek tanımlayıcı çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber granisetronun enjeksiyonluk formu insanlarda antiemetik tedavilerde genelde reçete edilen benzodiazepinler, nöroleptikler ve antiülser ilaçlar ile güvenli bir şekilde uygulanmıştır. Granisetronun emetojenik kanser tedavileri ile de etkileşime girmediği gözlenmektedir. Granisetron karaciğerde ilaçları metabolize eden sitokrom P-450 enzimleri tarafından metabolize edildiği için bu enzimlerin indüktörleri veya inhibitörleri, granisetronun klerensini ve dolayısıyla yarı ömrünü değiştirebilir. Anestezideki hastalar üzerinde spesifik bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Ketokonazol granisetronun halka oksidasyonunu önlemiştir, ancak bu durumun klinik önemi bilinmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Granisetron için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar

üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. 5.3).

GRANEXA gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

GRANEXA gebelikte doktor tarafından gerekli görülmedikçe kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Granisetronun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle GRANEXA ile tedavi süresince emzirmenin kesilmesi önerilir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir teratojenik etki ya da fertilite üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir. 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 granisetronun neden olduğu herhangi bir fetus zararına veya fertilite bozukluğuna rastlanmamıştır.

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GRANEXA'nın araç ve makine kullanımı üzerine bilinen herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Bu sınıftan diğer ilaçlar ile bildirildiği gibi baş ağrısı ve kabızlık en sık kaydedilen istenmeyen etkiler olmakla birlikte bunların çoğu hafif veya orta şiddette görülmüştür. Deride hafif kızarmalar, döküntüler gibi alerjik reaksiyonlar nadiren görülür. Klinik çalışmalarda genellikle normal sınırlar içinde olmakla birlikte, karaciğer transaminazlarında geçici artış görülmüştür.

Klinik çalışmalarda GRANEXA ile ilintili olası istenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$) bilinmiyor (eldeki verilerden

hareketle tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Ağrı

Yaygın: Baş ağrısı, ateş, sersemleme, uykusuzluk, uyuklama hali, anksiyete, ajitasyon, merkezi sinir sistemi stimülasyonu

Yaygın olmayan: Ekstrapiramidal sendrom

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Anjina, aritmiler, atrial fibrilasyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Konstipasyon

Yaygın: Diyare, abdominal ağrı, dispepsi, tat alma bozuklukları

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kızarıklık

Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Zayıflık

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın: Oligüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar; anafilaksi (hipotansiyon, dispne, ürtiker dahil); sıcak basması, aşırı duyarlılık

Araştırmalar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinin artışı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı üzerine sınırlı deneyim bulunmaktadır. Doz aşımı durumunda uygulanacak özel bir tedavi bulunmamaktadır ya da antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda hastalara semptomatik ve destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

Vaka raporlarında yer alan bir hasta granisetron dozunun on katını (30 mg) almış, ancak hastada hiçbir semptom görülmediği veya yalnızca hafif bir baş ağrısı şikayeti olduğu

bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Serotonin (5-HT₃) antagonistleri

ATC kodu: A04AA02

Granisetron güçlü antiemetik ve yüksek derecede selektif bir 5-hidroksitriptamin₃ (5-HT₃) reseptör antagonistidir ve 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B/C}, 5-HT₂ dahil olmak üzere diğer serotonin reseptörleri; alfa₁, alfa₂ veya beta adrenoreseptörleri, dopamin-D₂ reseptörleri, histamin-H₁ reseptörleri, benzodiazepin, veya opioid reseptörleri için afinitesi çok azdır ya da bulunmamaktadır.

5-HT₃ serotonin reseptörleri periferde vagal sinir uçlarında ve merkezi sinir sisteminde de area postrema'da kemoreseptör tetik bölgesinde lokalizedir. Emetojenik kemoterapi süresince mukozal enterokromafin hücrelerinden serotonin serbestlenmesi ile 5-HT₃ reseptörleri uyarılır. Bu da vagal afferent deşarjına neden olarak kusma olayını uyarır. Hayvan deneyleri, granisetronun 5-HT₃ reseptörlerine bağlanarak serotonin uyarımını bloke ettiğini ve sisplatin gibi emetojenik bir ajanla uyarılmış kusmayı engellediği gösterilmiştir. Dağ gelinciği hayvan modelinde tek bir granisetron enjeksiyonu, yüksek doz sisplatinin neden olduğu kusmayı önlemiş ya da 5 ile 30 saniye içinde durdurmuştur.

Birçok insan çalışması, granisetronun, kan basıncı, kalp atım hızı veya EKG üzerindeki etkisinin az olduğunu göstermektedir. Diğer çalışmalarda da prolaktin veya aldosteron plazma konsantrasyonları üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kemoterapi Uyarımlı Bulantı ve Kusma

Kemoterapi uygulanan yetişkin kanser hastaları ve gönüllülerde granisetronun 40 mcg/kg dozda tek bir infüzyon halinde uygulanması ile elde edilen ortalama farmakokinetik veriler aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

	Doruk plazma konsantrasyonu (ng/mL)	Terminal faz plazma yarılanma ömrü (saat)	Toplam klerens (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				
<u>21-42 yaş arası</u>				
Ortalama	64.3 [#]	4.91 [#]	0.79 [#]	3.04 [#]
Aralık	11.2-182	0.88-15.2	0.20-2.56	1.68-6.13
<u>65-81 yaş arası</u>				
Ortalama	57.0	7.69	0.44	3.97
Aralık	14.6-153	2.65-17.7	0.17-1.06	1.75-7.01

* 5 dakika infüzyon

[#] 3 dakika infüzyon

Emilim:

Uygulama yolu (intravenöz) nedeniyle ilacın emilimi söz konusu değildir, ilaç doğrudan kana karışır.

Dağılım:

Granisetron vücutta geniş ölçüde dağılır; dağılım hacmi yaklaşık 3 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %65 tir ve plazma ile alyuvarlar arasında serbestçe dağılmaktadır

Biyotransformasyon:

Granisetronun metabolizması, N-demetilasyon ve aromatik halka oksidasyonu takiben konjügasyonu içermektedir. İn vitro karaciğer mikrozomal çalışmaları granisetronun ana metabolizma yolunun ketokanazol tarafından inhibe edildiğini göstermektedir ve bu durum, metabolizmanın sitokrom P-4503A alt grubuyla gerçekleştiğini düşündürmektedir. Hayvan çalışmaları bazı metabolitlerin de 5-HT₃ reseptör antagonist etkinliğine sahip olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Klerens büyük oranda karaciğer metabolizması yoluyla gerçekleşir. Normal gönüllülerde uygulanan dozun yaklaşık %12'si değişmeden 48 saat içinde idrarla atılmaktadır. Dozun geri kalanı metabolitleri halinde %49 idrarla ve %34 feçesle atılmaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde tek bir doz 40 mcg/kg intravenöz uygulamadan sonra eliminasyon yarı ömrü 4-5 saat olarak bildirilmiştir. Kanser hastalarında ise yine tek bir doz 40 mcg/kg intravenöz uygulamadan sonra bildirilen eliminasyon yarı ömrü 9-12 saattir.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Bu çalışmalarda bireyler arası ve birey içinde çok yüksek değişkenlik vardır. Granisetronun intravenöz infüzyonundan sonra kadın ve erkeklerdeki ortalama EAA değerleri arasında bir fark olmamakla birlikte erkeklerdeki doruk plazma konsantrasyonunun (C_{maks}) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Geriyatrik hastalar :

40 mcg/kg'lık tek bir intravenöz doz uygulanmış yaşlı gönüllülerde (ortalama yaş 71), farmakokinetik parametre değerleri genelde sağlıklı genç gönüllülerdeki değerler ile benzerdir.

Yaşlılarda ortalama klerens daha düşüktür ve yarı ömür daha uzundur.

Pediyatrik hastalar:

40 mcg/kg'lık tek bir intravenöz doz uygulanmış kanser hastalarında (2 ile 16 yaş arası) yapılan bir farmakokinetik çalışma dağılım hacminin ve total klerensin yaş ile birlikte arttığını göstermiştir. Doruk plazma konsantrasyonu ve terminal faz yarı ömrü ile yaş arasında herhangi bir bağlantı gözlenmemiştir. Dağılım hacmi ve total klerens değerleri vücut ağırlığı ile ayarlandığında, kanser hastası çocuk ve yetişkinlerdeki granisetronun farmakokinetik parametreleri benzer bulunmuştur.

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer kanseri nedeniyle karaciğer bozukluğu olan hastalarda yapılan bir farmakokinetik çalışma, total klerensin karaciğer bozukluğu bulunmayan hastalara göre yarıya düştüğünü göstermiştir. Hastalardaki farmakokinetik parametrelerin değişken olması ve önerilen 10 mcg/kg 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

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik 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/gün dozu, toksisite sebebiyle 59. 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 önerilen günlük

linik 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 önerilen insan dozunun 405 katı) uygulanan dişi sıçanlarda, hepatosellüler karsinom ve adenom insidansında istatistik olarak anlamlı artış görülmüştür. Erkek sıçanlarda 1 mg/kg/gün (6 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında önerilen insan dozunun 16 katı) ve dişi sıçanlarda 5 mg/kg/gün dozu ile (30 mg/m²/gün, vücut yüzeyi temel alındığında önerilen insan dozunun 81 katı) karaciğer tümörlerinde herhangi bir artış gözlenmemiştir.

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. Granisetronun 24 ay süreli, farelerde gerçekleştirilen karsinogenite çalışmasında tümör insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmemiştir, fakat bu çalışma kesin kanıt oluşturmamaktadır.

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

Granisetron in vitro Ames testinde, fare lenfoma hücresi ileri mutasyon deneyinde, in vivo fare mikronükleus testinde, in vitro ve ex vivo fare hepatosit UDS deneyinde mutajenik bulunmamıştır. 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. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir teratojenik etki ya da fertilité üzerinde olumsuz bir etki görülmemiştir. 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 granisetronun neden olduğu herhangi bir fetus zararına veya fertilité bozukluğuna rastlanmamıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür

Sitrik asit monohidrat

Sodyum hidroksit/Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

GRANEXA, aşağıdaki infüzyon çözeltilerinin herhangi biri ile seyreltilebilir, diğer çözeltiler kullanılmamalıdır.

% 0.9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi

% 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

% 0.18 sodyum klorür ve % 5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisi

Enjeksiyonluk Hartmann çözeltisi,

Sodyum laktat çözeltisi

% 10 mannitol enjeksiyonluk çözeltisi (infüzyon için)

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 g/mL
Metotreksat	12.5 mg/mL
Potasyum klorür	40 mEq/mL

Buna ek olarak granisetronun, deksametazon ve mannitol ile karışımı 24 saat süresince stabildir. Ancak diğer ilaçlar üzerine bilgi bulunmamaktadır, bu nedenle genel bir önlem olarak diğer ilaçlar ile birlikte aynı çözeltilerde karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında 24 aydır.

Mikrobiyolojik açıdan ürün açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır.

İnfüzyon sıvıları ile seyreltilmiş GRANEXA etkinliğini kaybetmeden oda sıcaklığında ve doğrudan gün ışığından korunarak 24 saat süreyle saklanabilmektedir. Bu süreden sonra kullanılmamalıdır. Seyreltikten sonra uygun aseptik koşullarda saklanmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalı ve doğrudan güneş ışığından korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

1 veya 5 adet 3 ml saydam, Tip I cam ampul içeren karton kutu.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Ampuller kullanılmadan önce, renk değişikliği ve partikül varlığı gibi bozulma belirtisi olup olmadığı gözle kontrol edilmelidir (bkz. 6.3). Son kullanma tarihi geçmiş ampuller kullanılmamalıdır. Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad :Biofarma İlaç San.ve Tic. A.Ş.
Adres :Akpınar Mah. Fatih Cad. No:17
Samandıra-Sancaktepe/İstanbul
Telefon :(0216) 398 10 63 - 4 hat
Faks :(0216) 419 27 80

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

227/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ