

Granisetron HCl

INJEKSI

PEMERIAN OBAT

Larutan jernih, tidak berwarna, bebas dari kotoran yang terlihat.

KOMPOSISI

Setiap mL mengandung :

Granisetron HCl setara dengan Granisetron 1 mg

FARMAKOLOGI

Kelas Farmakoterapi: *Antiemetics and anti-nauseants*, ATC Code: *A04AA02*

Mekanisme kerja

Reseptor Serotonin dari tipe 5-HT₃ terletak di periferi terminal-terminal syaraf vagal dan di sentral zona pencetus kemoreseptor di area postrema. Selagi kemoterapi, reaksi muntah dan sel-sel mukosa enterokromaffin melepaskan serotonin, yang menstimulasi reseptor 5-HT₃. Hal ini menimbulkan vagal afferent discharge, yang menginduksi reaksi muntah. Granisetron adalah anti-emetik yang kuat dan antagonis selektif yang tinggi dari reseptor 5-hidroksitriptamin (5-HT₃). Penelitian-penelitian radioligand binding telah menunjukkan bahwa Granisetron mempunyai afinitas yang tak berarti untuk reseptor-reseptor tipe lain termasuk 5-HT dan dopamine D₂ binding sites.

Efektifitas Studi Klinik

• Chemotherapy-induced nausea and vomiting

Granisetron yang diberikan secara intravena telah menunjukkan mencegah mual dan reaksi muntah yang berkaitan dengan kemoterapi kanker pada orang dewasa dan anak-anak berumur 2 sampai 16 tahun.

• Radiation induced nausea and vomiting

Granisetron yang diberikan secara oral telah menunjukkan efektifitas untuk mencegah mual dan reaksi muntah yang berkaitan dengan iradiasi seluruh tubuh atau fractionated abdominal pada orang dewasa. Efektifitasnya pada anak-anak belum ditetapkan dalam percobaan-percobaan klinik yang terkontrol.

• Postoperative nausea and vomiting

Granisetron yang diberikan secara intravena telah menunjukkan efektifitasnya untuk pencegahan dan pengobatan mual dan reaksi muntah setelah operasi pada orang dewasa. Efektifitasnya pada anak-anak belum ditetapkan dalam percobaan-percobaan klinik terkontrol.

Sifat-sifat Farmakokinetik

• Absorpsi

Absorpsi Granisetron cepat dan sempurna, melalui bioavailabilitas oral dia berkurang sampai kira-kira 60% sebagai suatu hasil dari metabolisme first pass. Bioavailabilitas oral pada umumnya tidak dipengaruhi oleh makanan.

• Distribusi

Granisetron didistribusikan secara ekstensif, dengan distribusi volume rata-rata sekitar 3 L/kg. Ikatan protein plasma kira-kira 65%.

• Metabolisme

Lintas biotransformasi mengikutsertakan N-demethylation dan oksidasi cincin aromatik diikuti dengan konjugasi. Studi microsomal liver in-vitro menunjukkan bahwa rute utama metabolisme granisetron diinaktivasi oleh ketoconazole, metabolisme yang diperkirakan dimediasi oleh cytochrome P-450 3A subfamily. Percobaan-percobaan hewan menunjukkan bahwa beberapa metabolisme mungkin mempunyai aktivitas antagonis reseptor 5-HT₃.

• Eliminasi

Clearance kebanyakan dilakukan oleh metabolisme di hati. Ekskresi Granisetron yang utuh melalui urin sekitar 12% dari dosis, sedangkan ekskresi metabolite berjumlah 47% dari dosis. Sisanya diekskresikan melalui feces sebagai metabolite. Half-life rata-rata plasma di pasien melalui rute oral dan intravena adalah sekitar 9 jam, dengan suatu variabel inter-subject yang lebar. Farmakokinetik Granisetron oral dan intravena menunjukkan tidak ada deviasi yang berarti dari farmakokinetik linier pada dosis oral sampai dengan 2,5 x (kali) dan dosis intravena sampai dengan 4 x (kali) dosis yang dianjurkan. Hasil-hasil dari sebuah penelitian dengan sukarelawan yang dibuat sehat telah menunjukkan bahwa systemic delivery 3 mg Granisetron dari sebuah suntikan intramuskuler lebih lambat daripada sebuah infus intravena 5 menit (sebagai yang diindikasikan dengan C_{max} yang lebih rendah dan T_{max} yang lebih lambat). Dengan kata lain, farmakokinetik granisetron sebenarnya tidak dapat dibedakan bila diberikan dengan kedua rute yang berbeda.

Farmakokinetik dalam populasi khusus

• **Gagal ginjal** : Pada pasien-pasien dengan gagal ginjal parah, data mengindikasikan bahwa parameter-parameter farmakokinetik setelah sebuah dosis tunggal intravena pada umumnya sama dengan parameter-parameter farmakokinetik subjek-subjek normal.

• **Kerusakan hati** : Pada pasien-pasien dengan kerusakan hati dikarenakan keterlibatan neoplastik liver, clearance plasma total sebuah dosis intravena kira-kira setengahnya dibandingkan dengan pasien-pasien tanpa masalah hati. Meskipun ada perubahan ini, penyesuaian dosis tidak diperlukan.

• **Orang Tua** : Pada subjek orang tua setelah dosis tunggal intravena, farmakokinetiknya mirip berada dalam jajaran subjek tidak tua (non-elderly).

• **Anak-anak** : Pada anak-anak, setelah dosis tunggal intravena, farmakokinetiknya mirip dengan farmakokinetik orang dewasa bila parameter-parameter yang sesuai (volume dan distribusi total plasma clearance) dinormalkan/dicocokkan untuk berat badan.

Keamanan Preklinik

Granisetron tidak mutagenik di mamalia atau non-mamalia in-vitro atau in-vivo dalam tes percobaan dan tidak ada bukti sintesis DNA yang tak diinginkan dan ini menunjukkan Granisetron tidak genotoksik. Tikus-tikus dan anjing-anjing yang diberikan Granisetron secara oral, sekali sehari selama 12 bulan, bebas dari toksisitas ketika diberikan dosis-dosis paling sedikit 125 x (kali) dosis klinik intravena/ oral. Pada tikus-tikus dan mencit-mencit yang diberikan secara oral selama hidupnya (2 tahun), tidak diketemukan adanya reaksi yang merugikan pada dosis 25 x (kali) dosis klinik. Pada dosis yang lebih tinggi, Granisetron menginduksi proliferasi sel pada liver tikus dan hepatocellular tumors pada tikus-tikus dan mencit-mencit. Karena penemuan-penemuan ini, Granisetron harus diberikan dengan resep hanya pada dosis-dosis dan untuk indikasi-indikasi yang dianjurkan. Data dari penelitian kanker selama 2 tahun telah menunjukkan adanya peningkatan di hepatocellular carcinoma dan/atau adenoma di tikus-tikus dan mencit-mencit kedua jenis kelamin yang diberikan 50 mg/kg (dosis tikus diturunkan ke 25 mg/kg/hari pada minggu ke 59). Peningkatan-peningkatan hepatocellular neoplasia juga dideteksi pada 5 mg/kg di tikus jantan. Pada kedua species, efek induksi obat (hepatocellular neoplasia) tidak diamati pada grup dosis rendah (1 mg/kg). Pada beberapa in-vitro dan in-vivo, Granisetron dinyatakan sebagai non-genotoksik di sel-sel mamalia.

INDIKASI

Granisetron diindikasikan untuk pencegahan dan pengobatan (control) :

- *Acute and delayed nausea* (mual akut dan terlambat) dan reaksi muntah yang berkaitan dengan kemoterapi dan radioterapi.
- Mual dan reaksi muntah setelah operasi.

POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN

Dosis standar

Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV)

Orang dewasa

Intravena

Pencegahan : suatu dosis 1-3 mg (10 – 40 mcg/kg) Granisetron harus diberikan baik sebagai suatu suntikan intravena lambat (selama 30 detik) atau suatu infus intravena yang diencerkan dalam 20 – 50 mL larutan infus dan diberikan selama 5 menit sebelum kemoterapi dimulai.

Pengobatan : suatu dosis 1-3 mg (10 – 40 mcg/kg) Granisetron harus diberikan baik sebagai suatu suntikan intravena lambat (selama 30 detik) atau sebagai suatu infus yang diencerkan dalam 20 – 50 mL larutan infus dan diberikan selama 5 menit, dosis pengobatan lanjutan Granisetron dapat diberikan, bila dibutuhkan, paling sedikit beda waktu 10 menit. Dosis maksimum Granisetron yang harus diberikan selama 24 jam tidak boleh melebihi 0 mg.

Intramuskuler

Pencegahan & Pengobatan : suatu dosis 3 mg Granisetron harus diberikan melalui rute intramuskuler, 15 menit sebelum kemoterapi dimulai. 2 (dua) dosis 3 mg Granisetron berturut-turut dapat diberikan, bila dibutuhkan, dalam suatu periode 24 jam.

Anak-anak

Intravena

Suatu dosis 10 – 40 mcg/kg berat badan (sampai 3 mg) harus diberikan sebagai suatu infus intravena, diencerkan dalam 10 sampai 30 mL cairan infus dan diberikan selama 5 menit sebelum kemoterapi dimulai. Satu kali tambahan dosis dapat diberikan dalam suatu periode 24 jam bila dibutuhkan. Tambahan dosis ini tidak boleh diberikan sampai paling sedikit 10 menit setelah infus awal.

Intramuskuler

Sementara data yang ada tidak mencukupi untuk menganjurkan pemakaian Granisetron dengan rute intramuskuler pada anak-anak.

Radiotherapy Induced Nausea and Vomiting (RINV)

Orang Dewasa

Intravena

Pencegahan : suatu dosis 1 – 3 mg (10 – 40 mcg/kg) Granisetron harus diberikan baik sebagai suatu injeksi lambat intravena (selama 30 detik) atau sebagai suatu infus intravena yang diencerkan dalam 20 – 50 mL cairan infus dan diberikan selama 5 menit, sebelum radioterapi dimulai.

Anak-anak

Tidak ada informasi yang cukup untuk menganjurkan pemakaian granisetron dalam pencegahan dan pengobatan RINV pada anak-anak.

Post-operative Nausea and Vomiting (PONV)

Orang Dewasa

Intravena

Pencegahan : suatu dosis 1 mg (10 mcg/kg) Granisetron harus diberikan sebagai suatu injeksi lambat intravena (selama 30 detik) sebelum induksi anestesi.

Pengobatan : suatu dosis 1 mg (10 mcg/kg) Granisetron harus diberikan dengan injeksi lambat intravena (selama 30 detik). Dosis maksimum untuk pasien yang menjalani anestesi untuk operasi adalah dosis total 3 mg Granisetron I.V. dalam satu hari.

Anak-anak

Tidak ada informasi yang cukup untuk menganjurkan pemakaian Granisetron dalam pencegahan dan pengobatan post-operative nausea and vomiting pada anak-anak.

Instruksi Dosis Khusus

- *Geriatric* : tidak diperlukan penyesuaian dosis
- *Kerusakan renal* : Tidak diperlukan penyesuaian khusus.
- *Kerusakan hati* : Tidak diperlukan penyesuaian khusus.

KONTRAINDIKASI

Granisetron berkontraindikasi pada pasien-pasien yang hipersensitif terhadap Granisetron dan zat tambahannya.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Karena Granisetron mungkin mengurangi kekuatan gerak usus besar, pasien-pasien dengan tanda-tanda sub-acute intestinal obstruction harus memonitorinya dengan cermat setelah pemberian Granisetron. Vial dosis ganda Granisetron mengandung Benzyl alkohol. Benzyl alkohol tidak boleh dipakai pada bayi yang berumur kurang dari 3 bulan.

Kehamilan dan Menyusui

Pada tikus, Granisetron tidak mempunyai efek yang tak menguntungkan pada penampilan reproduktif, fertilitas atau pada perkembangan pre- dan post-natal. Efek teratogenik tidak teramati pada tikus dan kelinci. Tidak ada penelitian pada wanita hamil dan tidak diketahui apakah Granisetron diekskresikan dalam susu manusia. Pemakaian Granisetron selama kehamilan dan menyusui harus dibatasi terhadap situasi-situasi dimana potensi keuntungannya untuk ibu-ibu dapat dipertanggung jawabkan terhadap potensi kerugiannya terhadap fetus atau bayi yang masih menyusui.

Efek pada kemampuan mengendarai dan menjalankan mesin

Pada subjek sehat, tidak ada efek yang relevan secara klinik pada resting EEG atau pada penampilan tes psychometric yang diambil setelah I.V. Granisetron dengan setiap dosis yang dites (sampai 200 ug/kg). Tidak ada data mengenai efek granisetron pada kemampuan mengendarai atau menjalankan mesin.

EFEK SAMPIING

Pengalaman dari Percobaan-percobaan Klinik

Granisetron dapat ditoleransi dengan baik pada penelitian-penelitian manusia. Secara umum dengan obat-obat lain dalam kelas ini, telah dilaporkan adanya sakit kepala dan konstipasi. Kasus-kasus yang jarang terjadi yang dilaporkan adalah reaksi hipersensitifitas, termasuk rashes, anaphylaxis. Kenaikan-kenaikan hepatic transaminase telah diamati dan frekuensinya sama dengan pada pasien-pasien yang menerima terapi pembanding.

Pengalaman Post-Marketing

Pengalaman keamanan post-marketing pada lebih dari 4 juta pasien-pasien adalah konsisten dengan informasi keamanan percobaan klinik.

Pelaporan Efek Samping

Melaporkan dugaan efek samping kepada otorisasi produk obat adalah tindakan penting. Ini memungkinkan pemantauan lanjutan dari keseimbangan manfaat/risiko produk obat. Profesional kesehatan diminta untuk melaporkan setiap reaksi yang dicurigai merugikan pada: Pusat Farmakovigilans/MESO Nasional.

Direktorat Pengawasan Keamanan, Mutu, dan Ekspor impor Obat, Narkotika, Psikotropika, Prekursor dan Zat Adiktif Badan Pengawas Obat dan Makanan
Jl. Percetakan Negara No. 23, Jakarta Pusat, 10560

Email: pv-center@pom.go.id; Website: <https://e-meso.pom.go.id/ADR>

Pelaporan juga dapat dilakukan melalui Pusat Farmakovigilans kami di:

Email: pharmacovigilance@fatirehnet.co.id, pv@omegaresearch.id;

Telepon: +62-21-3905831

INTERAKSI OBAT

Granisetron tidak menginduksi atau menghambat cytochrome P450, sistem enzim yang memetabolisasi obat, pada penelitian rodent, atau menghambat aktifitas apapun yang dikarakterisasikan sub-famili P450 yang dilakukan dalam penelitian-penelitian in-vitro. Pada manusia, induksi enzim hepatic dengan Phenobarbital menghasilkan suatu kenaikan dalam total plasma clearance kira-kira satu per empat (1/4) dari pemberian Granisetron intravena. Dalam penelitian microsomal manusia in-vitro, ketoconazole menghambat oksidasi cincin Granisetron. Meskipun demikian, bila diberikan tanpa hubungan p_f pK_{pD} dengan Granisetron, perubahan-perubahan ini dikatakan tidak mempunyai konsekuensi-konsekuensi klinik. Pada manusia, Granisetron telah diberikan dengan aman dengan Benzodiazepin, neuroleptik dan obat-obat anti-ulcer, yang sering diberikan bersamaan dengan pemberian antiemetik. Sebagai tambahan, Granisetron tidak menunjukkan interaksi obat dengan kemoterapi kanker emetogenetik. Tidak ada penelitian-penelitian interaksi spesifik yang dilakukan pada pasien-pasien yang dibius, tetapi Granisetron telah diberikan dengan aman dengan agen anestesi dan analgesik yang umum dipakai. Sebagai tambahan, aktifitas cytochrome P450 sub-famili 3A4 (terkait dalam metabolisme beberapa agen analgesik narkotik utama) tidak dimodifikasi oleh Granisetron.

OVERDOSIS

Tidak ada antidot yang spesifik untuk Granisetron. Bila terjadi kelebihan dosis maka harus diberikan pengobatan simptomatik. Kelebihan dosis sampai 38.5 mg Granisetron HCl sebagai dosis tunggal telah dilaporkan tanpa simptom-simptom atau hanya timbul sakit kepala ringan.

DAFTAR BAHAN TAMBAHAN

Sodium Chloride, Citric Acid Monohydrate, Sodium Hydroxide, Water for Injection.

PENYIMPANAN

Simpan pada suhu di bawah 30°C. Terlindung dari cahaya dan jangan dibekukan.

KEMASAN

Granisetron HCL : Dus, 5 ampul @ 1 mL

No. Reg. GK1231533343A1

Granisetron HCL : Dus, 6 ampul @ 3 mL

No. Reg. GK1231533343A1

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

GOLONGAN OBAT

Obat Keras

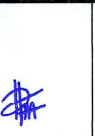
Diproduksi oleh :

PT. PRATAPA NIRMALA

Iangerang - Indonesia

I0U1412C-XXXXX

Insert Granisetron

 29/09/2026	 29/09/2026	 29/09/2026	 29/09/2026
Packdev	Registrasi	Formulasi	Manager RnD

DISETUJUI OLEH BPOM : 29/09/2026

NO. ID : EREG100191VR12600284