

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ondansetron Baxter, 2 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab 2 mg ondansetrooni (ondansetroonvesinikkloriidihüdraadina).

Üks 2 ml klaasampull sisaldab 4 mg ondansetrooni (ondansetroonvesinikkloriidihüdraadina) vesilahuses intramuskulaarseks või intravenoosseks manustamiseks.

Üks 5 ml klaasampull (milles on 4 ml lahust) sisaldab 8 mg ondansetrooni (ondansetroonvesinikkloriidihüdraadina) vesilahuses intramuskulaarseks või intravenoosseks manustamiseks.

INN: *Ondansetronum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml süstelahust sisaldab 3,6 mg naatriumi

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Tsütotoksilisest kemoterapiast ja radioterapiast põhjustatud iiveldus ja oksendamine.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine.

Lapsed

Kemoterapiast põhjustatud iiveldus ja oksendamine lastel alates 6 kuu vanusest.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine lastel alates 1 kuu vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Kemo- ja radioterapiast tingitud iiveldus ja oksendamine

Täiskasvanud

Vähktõve ravi emetogeenne toime sõltub keemiaravi annustest ning kombinatsioonidest ja kiiritusravi skeemist. Ondansetrooni manustamisviis ja annus peab jääma vahemikku 8...32 mg ööpäevas ning see määratakse nagu näidatud allpool.

Emetogeenne keemia- ja kiiritusravi

Ondansetrooni võib manustada kas rektaalselt, suukaudselt (tabletid või siirup), intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Enamikele emetogeenset keemia- või kiiritusravi saavatele patsientidele tuleks manustada 8 mg ondansetrooni aeglase veenisese süstena (mitte vähem kui 30 sekundi jooksul) või intramuskulaarse süstena, vahetult enne ravi ning 8 mg annus võetakse suu kaudu 12 tunni möödudes. Et hoida ära hilisem või pikaajaline oksendamine esimese 24 tunni möödudes, tuleks ondansetrooni jätkata suu kaudu või rektaalselt kuni 5 päeva jooksul pärast ravikuuri.

Tugevalt emetogeenne keemiaravi

Kui patsiendid saavad väga emetogeenset keemiaravi, nt suures annuses tsisplatiini, võib ondansetrooni manustada kas suukaudselt, rektaalselt, intravenoosselt või intramuskulaarselt. Ondansetrooni toime on olnud võrdselt efektiivne alljärgnevate raviskeemide korral, mida on kasutatud keemiaravi esimese 24 tunni jooksul:

- Ühekordne 8 mg annus aeglaselt veenisese (mitte vähem kui 30 sekundi jooksul) või lihasesese süstena vahetult enne keemiaravi.
- 8 mg annus aeglase veenisese (mitte vähem kui 30 sekundi jooksul) või lihasesese süstena vahetult enne keemiaravi, seejärel kaks 8 mg annust veeni (mitte vähem kui 30 sekundi jooksul) või lihasesesest süstetena neljatunnise vahega või 1 mg/h püsiinfusioonina kuni 24 tunni jooksul.
- Mitte vähem kui 15 minutit vahetult enne kemoterapia algust manustada maksimaalne ühekordne annus 16 mg ondansetrooni lahjendatuna 50...100 ml soolalahuses või mõnes teises sobivas infusioonilahuses (vt lõik 6.6) intravenoosse tilkinfusioonina. Seejärel võib manustada kaks 8 mg annust veenisese (mitte vähem kui 30 sekundi jooksul) või lihasesesest süstetena neljatunnise vahega.
- Annusest sõltuva QT-intervalli pikenemise riski tõttu ei tohi ühekordse annusena manustada suuremat annust kui 16 mg (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annustamiskeemi valik sõltub keemiaravi oksendamist tekitavast potentsiaalist.

Ondansetrooni tõhusust tugevalt oksendamist põhjustava keemiaravi korral võib suurendada, manustades enne keemiaravi algust intravenoosselt ühekordse annusena 20 mg deksametasoonnaatriumfosfaati.

Et ära hoida hilisem või pikaajaline oksendamine esimese 24 tunni möödudes, tuleks ondansetrooni manustamist jätkata muudel manustamisviisidel kui intravenoosne kuni 5 päeva jooksul pärast ravikuuri.

Lapsed

Keemiaravist põhjustatud iiveldus ja oksendamine lastel alates 6 kuu vanusest ja noorukitel

Keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise puhul võib annuse suuruse arvutada kehapindala või kehakaalu alusel (vt allpool). Lastega läbi viidud kliinilistes uuringutes manustati ondansetrooni intravenoosse infusioonina lahjendatuna 25 kuni 50 ml naatriumkloriidi- või muus sobivas lahuses, mitte kiiremini kui 15 minuti jooksul. Kehakaalul põhinev annustamine annab kehapindalal põhineva annustamisega võrreldes suuremad ööpäevased koguanused (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ondansetrooni süstelahus tuleb lahjendada kas 5% dekstroosi või 0,9% naatriumkloriidi lahuses või mõnes teises sobivas lahuses (vt lõik 6.6) ning manustada intravenoosse infusioonina mitte kiiremini kui 15 minuti jooksul.

Puuduvad kontrollitud kliiniliste uuringute andmed ondansetrooni kasutamise kohta keemiaravist põhjustatud hilise või pikaajalise iivelduse ja oksendamise vältimises. Puuduvad kontrollitud kliiniliste uuringute andmed ondansetrooni kasutamise kohta kiiritusravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise puhul lastel.

Kehapindalal põhinev annustamine

Ondansetrooni tuleb manustada ühekordse annusena 5 mg/m² intravenoosselt vahetult enne keemiaravi. Intravenoosne üksikannus ei tohi ületada 8 mg.

Suukaudse annustamisega võib alustada 12 tundi hiljem ning see võib kesta kuni 5 päeva (Tabel 1). Koguannus 24 tunni jooksul (manustatuna eraldi annustena) ei tohi ületada täiskasvanu ööpäevast annust 32 mg.

Tabel 1: Kehapindalal põhinev annustamine keemiaravi puhul – lapsed (vanuses alates 6 kuud) ja noorukid

Kehapindala	1. päev (a,b)	2...6 päev (b)
$<0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v + 2 mg siirupit 12 tunni pärast	2 mg siirupit iga 12 tunni järel
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ kuni $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v + 4 mg siirupi või tabletina 12 tunni pärast	4 mg siirupi või tabletina iga 12 tunni järel
$>1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² või 8 mg i.v + 8 mg siirupi või tabletina 12 tunni pärast	8 mg siirupi või tabletina iga 12 tunni järel

a Intravenoosne annus ei tohi ületada 8 mg.

b Koguannus 24 tunni jooksul (manustatuna eraldi annustena) ei tohi ületada täiskasvanute annust 32 mg.

Kehakaalul põhinev annustamine

Kehakaalul põhinev annustamine annab kehapindalal põhineva annustamisega võrreldes suuremad ööpäevased koguannused (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ondansetrooni tuleb manustada vahetult enne keemiaravi ühekordse annusena 0,15 mg/kg intravenoosselt. Veenisisene üksikannus ei tohi ületada 8 mg.

Kaks järgmist veenisisest annust võib manustada 4-tunniste intervallidega. Suukaudse annustamisega võib alustada 12 tundi hiljem ning see võib kesta kuni 5 päeva (Tabel 2).

Koguannus 24 tunni jooksul (manustatuna eraldi annustena) ei tohi ületada täiskasvanute annust 32 mg.

Tabel 2: Kehakaalul põhinev annustamine keemiaravi puhul – lapsed (vanuses alates 6 kuud) ja noorukid

Kehakaal	1. päev (a,b)	2...6 päev (b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Kuni kolm annust 0,15 mg/kg 4-tunniste intervallidega	2 mg siirupit iga 12 tunni järel
$>10 \text{ kg}$	Kuni kolm annust 0,15 mg/kg 4-tunniste intervallidega	4 mg siirupi või tabletina iga 12 tunni järel

a Intravenoosne annus ei tohi ületada 8 mg.

b Koguannus 24 tunni jooksul (manustatuna eraldi annustena) ei tohi ületada täiskasvanute annust 32 mg.

Eakad

65...74-aastastel patsientidel võib järgida tavapäraselt täiskasvanute annust. Kõik intravenoossed annused tuleb lahjendada 50...100 ml naatriumkloriidis või mõnes teises sobivas lahuses (vt lõik 6.6) ja manustada infusioonina 15 minuti jooksul.

75-aastastel või vanematel patsientidel ei tohi ondansetrooni intravenoosne algannus ületada 8 mg. Kõik intravenoossed annused tuleb lahjendada 50...100 ml naatriumkloriidis või mõnes teises sobivas lahuses (vt lõik 6.6) ja manustada infusioonina 15 minuti jooksul. 8 mg algannusele võib vähemalt 4 tunniste vahedega täiendavalt manustada kaks 8 mg intravenoosset annust 15-minutilise infusioonina (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Ravimi ööpäevast annust, manustamissagedust ega -viisi ei ole vaja muuta.

Maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka või raske maksakahjustusega isikutel on ondansetrooni kliirens tunduvalt vähenenud ning poolväärtusaeg plasmas oluliselt pikem. Selliste patsientide ööpäevane annus ei tohi ületada 8 mg ning seetõttu on soovitatav suukaudne või parenteraalne manustamine.

Sparteini/debrisokviini ainevahetushäirega patsiendid

Sparteini/debrisokviini ainevahetushäirega patsientidel ei ole ondansetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud, mistõttu korduval manustamisel ei erine ravimi ekspositsiooni üldpopulatsioonis täheldatust. Seetõttu ei pea muutma ravimi ööpäevast annust ega manustamissagedust.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine

Täiskasvanud

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks võib ondansetrooni manustada suukaudselt, intravenoosselt või intramuskulaarselt.

Ondansetrooni võib manustada ühekordse annusena 4 mg intramuskulaarse või aeglase intravenoosse süstena anesteesia induktsiooni ajal.

Operatsioonijärgselt tekkinud iivelduse ja oksendamise ravi

Soovitatav on manustada 4 mg ühekordse annusena intramuskulaarse või aeglase intravenoosse süstena.

Lapsed

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine lastel (alates 1 kuu vanusest) ja noorukitel

Üldanesteias läbiviidava operatsiooniga seotud operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks lapspatsientidel võib ondansetrooni üksikannuse manustada aeglase intravenoosse süstena (mitte kiiremini kui 30 sekundi jooksul) annuses 0,1 mg/kg kuni maksimaalselt 4 mg, kas enne anesteesia induktsiooni, selle ajal või pärast seda.

Lapspatsientidel, kellel on juba üldanesteesiaga operatsioon läbi viidud, võib ondansetrooni üksikannuse juba tekkinud operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks manustada aeglase veenisisesse süstena (mitte kiiremini kui 30 sekundi jooksul) annuses 0,1 mg/kg kuni maksimaalse annusena 4 mg.

Kaheaastaste ja nooremate laste operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ravi kohta andmed puuduvad.

Eakad

Ondansetrooni kasutamise kogemus operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks ja profülaktikaks eakatel patsientidel on piiratud, kuid üle 65-aastased keemiaravi saanud patsiendid on ondansetrooni talunud hästi.

Neerukahjustusega patsiendid

Ööpäevast annust, manustamise sagedust ega manustamisviisi ei ole vaja muuta.

Maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka või raske maksafunktsiooni häirega patsientidel on ondansetrooni kliirens oluliselt vähenenud ja seerumi poolväärtusaeg oluliselt pikenenud. Sellistel patsientidel ei tohi ületada ööpäevast annust 8 mg ning seetõttu on soovitatav suukaudne või parenteraalne manustamine.

Sparteini/debrisokviini ainevahetushäiretega patsiendid

Sparteini/debrisokviini aeglasteks metaboliseerijateks peetavatel patsientidel ei ole ondansetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud. Sellest tulenevalt nendel patsientidel korduvate annuste manustamisest tulenev ravimisisaldus seerumis ei erine üldpopulatsioonis täheldatust. Ööpäevast annust ega manustamise sagedust ei ole vaja muuta.

Manustamisviis

Intravenoosne süste, intravenoosne infusioon pärast lahjendamist või intramuskulaarne manustamine.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised, vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või teiste selektiivsete 5-HT₃ retseptori antagonistide (nt granisetron, dolasetron) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
Samaaegne kasutamine apomorfiiniga (lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Teiste selektiivsete 5-HT₃ retseptori antagonistide suhtes ülitundlikel patsientidel on teatatud ülitundlikkusreaktsioonide tekkest.

Respiratoorseid kõrvaltoimeid tuleb ravida sümptomaatiliselt ning arst peab pöörama nendele erilist tähelepanu, kuna need võivad eelneka ülitundlikkusreaktsioonidele.

Ondansetron pikendab annusest sõltuvalt QT-intervalli (vt lõik 5.1). Lisaks on ondansetroni kasutataval patsientidel teatatud turuletulekujärgsetes kõrvaltoime teatistes *torsade de pointes*'i esinemisest. Tuleb hoiduda ondansetroni kasutamisest kaasasündinud pika QT-intervalli sündroomiga patsientidel. Ondansetroni tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on või võib tekkida QTc pikenemine, sh elektrolüütide tasakaaluhäirete, südame paispuudulikkuse, bradüarütmia patsiendid või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või põhjustavad elektrolüütide tasakaaluhäireid.

Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia tuleb korrigeerida enne ravi alustamist ondansetroniga.

Turuletulekujärgselt on ondansetroni ja teiste serotoninergiliste ravimite (sh selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI) ja serotoniini noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI)) koosmanustamise järgselt kirjeldatud serotoniini sündroomi (sh vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus ja neuromuskulaarsed häired). Kui ondansetroni ja teiste serotoninergiliste ravimite koosmanustamine on kliiniliselt õigustatud, on soovitatav patsienti hoolikalt jälgida.

Kuna ondansetron teadaolevalt kiirendab jämesoole läbitavust, tuleb alaägeda soolesulguse nähtudega patsiente pärast ravimi manustamist jälgida.

Adenotonsillaarse operatsiooni läbiteinud patsientidel võib iivelduse ja oksendamise profülaktika ondansetroniga maskeerida varjatud verejooksu. Seetõttu tuleb selliseid patsiente pärast ondansetroni manustamist hoolikalt jälgida.

Lapsed

Ondansetroniga koos hepatotoksilisi kemoterapeutikume saavaid lapsi tuleb hoolega jälgida maksafunktsiooni häirete suhtes.

Keemiaravist põhjustatud iiveldus ja oksendamine

Kuna ravimi annust arvutatakse mg/kg alusel ning manustatakse kolm annust 4-tunniste intervallidega, on ööpäeva koguanus kõrgem kui ühekordne annus 5 mg/m², mille järgselt manustatakse suukaudne annus. Kliinilistes uuringutes ei ole võrreldud nende kahe erineva annustamisskeemi tõhusust. Võrdlev risturing näitas mõlema skeemi puhul sarnast tõhusust (vt lõik 5.1).

Ondansetron sisaldab 2,52 mmol (57,6 mg) naatriumi maksimaalse ööpäevase annuse 32 mg kohta. Seda tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad tõendid, et ondansetroon aktiveeriks või pärsiks sellega sagedamini koosmanustatavate teiste ravimite ainevahetust. Eriuurinud on näidanud, et ondansetrooni manustamisel koos alkoholi, temasepaami, furosemiidi, tramadooli, alfentanüüli, propofooli, morfiini, lidokaiini või tiopentaaliga ei ole koostoimeid tekkinud.

Ondansetroon metaboliseeritakse maksa tsütokroom P450 mitmete ensüümide vahendusel: CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2. Ondansetrooni metaboliseerivate metaboolsete ensüümide rohkuse tõttu kompenseeritakse ühe ensüümi pärssimine või aktiivsuse langus (nt CYP2D6 geneetiline puudulikkus) tavaliselt teiste ensüümide poolt ning selle tulemuseks on ondansetrooni üldkliirensi või annusevajaduse vähene või ebaoluline muutus.

Ettevaatus on vajalik ondansetrooni manustamisel koos QT-intervalli pikendavate ja/või elektrolüütide tasakaaluhäireid tekitavate ravimitega (vt lõik 4.4).

Ondansetrooni kasutamine koos QT-intervalli pikendavate ravimitega võib põhjustada täiendava QT-intervalli pikenemise. Ondansetrooni samaaegne kasutamine kardiotoksiliste ravimitega (nt antratsükliinid (nagu doksorubitsiin, daunorubitsiin) või trastuzumab), antibiootikumidega (nagu erütromütsiin), seenevastaste ravimitega (nagu ketokonasool), antiarütmiliste ravimitega (nagu amiodaroon) ja beetablokaatoritega (nagu atenolool või timolool) võib suurendada südame rütmihäirete tekkeriski (vt lõik 4.4).

Serotoninergilised ravimid (nt SSRI-d ja SNRI-d): Turuletulekujärgselt on ondansetrooni ja teiste serotoninergiliste ravimite (sh SSRI-d ja SNRI-d) koosmanustamise järgselt kirjeldatud serotoniini sündroomi (sh vaimse seisundi muutused, autonoomne ebastabiilsus ja neuromuskulaarsed häired) (vt lõik 4.4).

Apomorfiin: Ondansetrooni ja apomorfiinvesinikkloriidi koosmanustamise järgselt on teatatud tugevalt väljendunud hüpotensioonist ja teadvusekaotusest, mistõttu on ondansetrooni koosmanustamine apomorfiiniga vastunäidustatud.

Fenütoiin, karbamasepiin ja rifampitsiin: Tugevatoimeliste CYP3A4 indutseerijatega (nt fenütoiin, karbamasepiin ja rifampitsiin) ravitud patsientidel suurenes ondansetrooni suukaudne kliirens ning vähenes ondansetrooni sisaldus veres.

Tramadool: Väikesemahuliste uuringute andmete põhjal võib ondansetroon vähendada tramadooli analgeetilist toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kaaluma rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Rasedus

Epidemioloogilistest inimuuringutest saadud kogemuse põhjal esineb kahtlus, et esimesel kolmel raseduskuul manustatav ondansetroon põhjustab orofatsiaalseid defekte.

1,8 miljonit rasedust hõlmavas kohortuurinud seostati ondansetrooni manustamist esimesel kolmel raseduskuul huule-suulaelõhe esinemise suurenenud riskiga (3 lisajuhtu 10 000 ravitud naise kohta; korrigeeritud suhteline risk 1,24 (95% usaldusvahemik 1,03–1,48)).

Olemasolevate epidemioloogiliste uuringute tulemused südamedefektide kohta on vastuolulised.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset reproduktiivtoksilist toimet.

Ondansetrooni ei tohi kasutada esimesel kolmel raseduskuul.

Imetamine

Uuringud on näidanud, et lakteerival loomadel eritub ondansetroon piima. Seetõttu ondansetrooni saavatel naistel ei soovitata lapsi rinnaga toita.

Fertiilsus

Puudub teave ondansetrooni toime kohta inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Psühhomotoorse testimise käigus ei mõjutanud ondansetroon sooritusvõimet ega põhjustanud uimasust. Ondansetrooni farmakoloogilise toime alusel ei ole kahjulik toime nendele tegevusele oodatav.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage (>1/10), sage (>1/100 kuni <1/10), aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100), harv (>1/10 000 kuni <1/1000), väga harv (<1/10 000). Andmed kõrvaltoimete kohta, mis esinesid väga sageli, sageli ja aeg-ajalt, on saadud kliinilistest uuringutest. Arvesse on võetud ka platseebojuhud. Harva ja väga harva esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus üldiselt põhineb turuletulekujärgselt teatatud spontaansetest andmetest. Järgnevad kõrvaltoimete esinemissagedused on esinenud ondansetrooni standardsete soovitatavate annuste kasutamisel. Kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel oli võrreldav täiskasvanutega.

Immuunsüsteemi häired

Harv: Kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, mis on mõnikord rasked, sh anafülaksia. Anafülaksia võib lõppeda surmaga.

Ülitundlikkusreaktsioone täheldati ka patsientidel, kes olid tundlikud teistele selektiivsetele 5-HT₃ antagonistidele.

Närvüsteemi häired

Väga sage: Peavalu.

Aeg-ajalt: Krambihood, liikumishäired (sealhulgas ekstrapüramidaalsed reaktsioonid, nagu düstoonilised reaktsioonid, okulogüüriline kriis ja düskineesia). (1)

Harv: Pearinglus valdavalt kiire intravenoosse manustamise korral.

Silma kahjustused

Harv: Mõõduvad nägemishäired (nt hägune nägemine) valdavalt kiire intravenoosse manustamise korral.

Väga harv: Mõõduv pimedus valdavalt intravenoosse manustamise korral. (2)

Südame häired

Aeg-ajalt: Südame rütmihäired, valu rindkeres koos ST-segmendi depressiooniga või ilma, bradükardia.

Harv: Peamiselt pärast ondansetrooni intravenooset manustamist on elektrokardiogrammis täheldatud mõõduvaid muutusi, sh QT-intervalli pikenedamist ja *torsade de pointes*'t.

Seedetrakti häired

Sage: Teadaolevalt ondansetroon kiirendab jämesoole läbimist ning võib osadel patsientidel põhjustada kõhukinnisust.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Maksafunktsiooni analüüsides tulemustes asümptomaatiline tõus*.

*Neid tüsistusi on sageli kirjeldatud tsisplatiiniga keemiaravi saavatel patsientidel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: Süstekoha ümbruses võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid (nt lööve, urtikaaria, sügelemine), mis mõnikord kulgevad piki veeni, kuhu on manustatud ravimit.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Paiksed süstekoha reaktsioonid intravenoosse manustamise korral.

Vaskulaarsed häired

Sage: Soojatunne või nahaõhetus.

Aeg-ajalt: Hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Luksumine.

1. Nimetatud kõrvaltoimete korral ei ole esinenud püsivaid jääknähte.
2. Valdav enamus nägemiskaotuse episoodidest laheneb 20 minutiga. Suurem osa patsientidest olid saanud ravi kemoterapeutikumidega, sealhulgas tsisplatiiniga. Mõned mööduvad nägemiskaotuse episoodid olid kortikaalse päritoluga.
3. Nimetatud kõrvaltoime esines sageli patsientidel, kes said kemoteraapiat tsisplatiiniga.

Üksikjuhtudel on teatatud mööduvast nägemiskaotusest patsientidel, kes said kemoterapeutikume, sealhulgas tsisplatiini. Enamus teatatud juhtudest lahenes 20 minutiga.

Lapsed

Kõrvaltoimete profiil lastel ja noorukitel oli võrreldav täiskasvanute omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nähud ja sümptomid

Ondansetrooni üleannustamise kohta on andmed vähesed. Enamikel juhtudel sarnanesid sümptomid nendele, mida on kirjeldatud ka soovitatavaid annuseid kasutavatel patsientidel (vt lõik 4.8). Teatatud ilminguteks on nägemishäired, raske kõhukinnisus, hüpotensioon ja vasovagaalne episood koos mööduva teise astme AV-blokaadiga. Kõikidel juhtudel lahenesid juhtumid täielikult. Spetsiifiline antidoot ondansetroonil puudub, seetõttu tuleb kõikide üleannustamise kahtluste korral rakendada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi. Ondansetroon pikendab annusest sõltuvalt QT intervalli. Üleannustamisel on soovitatav EKG monitooring.

Lapsed

Ondansetrooni tahtmatu suukaudse üleannustamise korral (sisse on võetud hinnanguliselt rohkem kui 4 mg ondansetrooni kehakaalu kilogrammi kohta) on imikutel ja lastel vanuses 12 kuud kuni 2 aastat teatatud serotoniini sündroomile vastavatest juhtudest.

Ravi

Ondansetroonile ei ole spetsiifilist antidooti, seetõttu tuleb kõikide üleannustamise kahtluste korral rakendada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Edasine ravi tuleb teostada vastavalt kliinilisele näidustusele või vastavalt kohalikule mürgistuskeskuse juhenditele, kui on saadaval.

Oksejuure preparaatide kasutamist ondansetrooni üleannustamise raviks ei soovitata, sest ondansetrooni antiemeetilise toime tõttu ei ole need preparaadid tõenäoliselt efektiivsed.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Oksendamis- ja iiveldusvastased ained, serotoniini (5-HT₃) antagonistid
ATC-kood: A04AA01

Toimemehhanism

Ondansetron on tugevatoimeline, väga selektiivne 5-HT₃ retseptori antagonist. Selle iivelduse ja oksendamise vastane täpne toimemehhanism ei ole teada.

Kemoterapeutikumid ja kiiritusravi võivad vabastada 5-HT peensooles ning vallandada okserefleksi, aktiveerides vagaalseid aferentseid närvilõpmeid üle 5-HT₃ retseptorite. Ondansetron blokeerib selle refleksi tekke. Vagaalsete aferentsete närvilõpmete aktivatsioon võib vabastada ka 5-HT *area postrema*'s, mis asub neljanda vatsakese põhjas ja see võib samuti vallandada oksendamise üle tsentraalse mehhanismi. Seega ondansetroni toime tsütotoksilisest keemiaravist ja kiiritusravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ravis on tõenäoliselt tingitud nii perifeerses kui ka tsentraalses närvisüsteemis paiknevate neuronite 5-HT₃ retseptorite antagonismist.

Ravimi toimemehhanism operatsioonijärgse oksendamise ja iivelduse korral ei ole teada, kuid võivad olemas olla ainevahetusrajad, mis on seotud tsütotoksilistest ainetest põhjustatud iivelduse ja oksendamisega.

Vabatahtlikel tehtud farmakopsühholoogilises uuringus ei põhjustanud ondansetron sedatiivset toimet.

Ondansetron ei muuda prolaktiini sisaldust plasmas.

Ondansetroni roll opiaatidest tingitud oksendamises ei ole veel kindlaks tehtud.

QT-pikenemine

Ondansetroni toimet QTc-intervallile hinnati topeltpimedas randomiseeritud, platseebo ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin) ristivas uuringus 58 tervel täiskasvanud mehel ja naisel. Kasutati ondansetroni annuseid 8 mg ja 32 mg, mida manustati 15 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Maksimaalne testitud annus oli 32 mg, mille korral keskmine maksimaalne (CI 90% ülemine piir) QTcF erinevus platseebost pärast algväärtuse korrigeerimist oli 19,6 (21,5) msek. Väikseima testitud annuse – 8 mg korral oli keskmine maksimaalne (CI 90% ülemine piir) QTcF erinevus platseebost pärast algväärtuse korrigeerimist 5,8 (7,8) msek. Selles uuringus ei esinenud QTc mõõtmisel väärtusi üle 480 msek ja QTc tõusu üle 60 msek. Olulisi muutusi ei täheldatud elektrokardiograafiliselt PR- ega QRS-intervallides.

Lapsed

Keemiaravist põhjustatud iiveldus ja oksendamine

Ondansetroni tõhusust pahaloomuliste kasvaja keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ravis hinnati topeltpimedas, randomiseeritud uuringus, kus osales 415 patsienti vanuses 1...18-aastat (S3AB3006). Keemiaravi päeval manustati patsientidele kas ondansetroni 5 mg/m² i.v. + 8...12 tunni pärast 4 mg ondansetroni suukaudselt või ondansetroni 0,45 mg/kg i.v. + 8...12 tunni pärast platseebot suukaudselt. Keemiaravi järgselt manustati mõlemale grupile 3 päeva vältel 4 mg ondansetroni siirupit kaks korda ööpäevas. Keemiaravi kõige halvemini talutaval päeval ei esinenud oksendamist 49% (5 mg/m² i.v. + ondansetroni 4 mg suukaudselt) ja 41% (0,45 mg/kg i.v. + platseebo suukaudselt) juhtudel. Keemiaravi järgselt manustati mõlemale grupile 3 päeva jooksul 4 mg ondansetroni siirupit kaks korda ööpäevas. Kõrvaltoimete üldises esinemissageduses ja iseloomus puudusid erinevused 2 ravirühma vahel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringus (S3AB4003), kus osales 438 patsienti vanuses 1..17 aastat, ei esinenud keemiaravi kõige halvemini talutaval päeval oksendamist:

- 73% patsientidest, kui ondansetroni manustati veenisiseselt annuses 5 mg/m² koos 2...4 mg suukaudse deksametasooniga
- 71% patsientidest, kui keemiaravi päeval manustati ondansetroni siirupina annuses 8 mg koos 2...4 mg suukaudse deksametasooniga.

Keemiaravi järgselt manustati mõlemale grupile 2 päeva jooksul 4 mg ondansetroni siirupit kaks korda ööpäevas. Kõrvaltoimete üldises esinemissageduses ja iseloomus puudusid erinevused 2 ravirühma vahel.

75 lapsel vanuses 6...48 kuud uuriti ondansetroni tõhusust avatud, mittevõrdlevas, üherühmalises uuringus (S3A40320). Kõik lapsed said kolm annust ondansetroni 0,15 mg/kg intravenoosselt, mis manustati 30 minutit enne keemiaravi algust ning seejärel 4 ja 8 tundi pärast esimest annust. Täielik kontroll oksendamise üle saavutati 56% patsientidel.

Teises avatud, mittevõrdlevas, üherühmalises uuringus (S3A239) uuriti ondansetrooni 0,15 mg/kg intravenoosse ühe annuse tõhusust, mille järel manustati kaks suukaudset ondansetrooni annust 4 mg kuni 12-aastastele lastele ja 8 mg üle 12-aastastele lastele (laste koguarv oli 28). Täielik kontroll oksendamise üle saavutati 42% patsientidel.

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimine

Ondansetrooni ühekordse annuse tõhusust operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimises uuriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, kus osales 670 last vanuses 1...24 kuud (postkontseptsiooni iga ≥ 44 nädalat, kehakaal ≥ 3 kg). Kaasatud patsientidele plaaniti teha plaaniline operatsioon üldanesteesias ning nende ASA staatus oli \leq III. Anesteesia sissejuhatusel järel manustati 5 minuti jooksul ühekordselt 0,1 mg/kg ondansetrooni. Nende patsientide osakaal, kellel tekkis 24-tunnise hindamisperioodi (ITT) vältel vähemalt üks oksendamiseepisood oli suurem platseebot saanud patsientide seas kui ondansetrooni saanutel (28% vs 11% $p < 0,0001$).

Läbi on viidud 4 topeltpimedat platseebokontrollitud uuringut, milles kokku on osalenud 1469 mees- ja naispatsienti (vanuses 2...12 eluaastat), kellel kasutati üldanesteesiat. Patsiendid randomiseeriti kas rühma, kes sai üksikannusena ondansetrooni intravenoosselt (0,1 mg/kg lapspatsiendile, kes kaalusid 40 kg või vähem, 4 mg lapspatsiendile, kes kaalusid üle 40 kg; patsientide arv= 735) või platseebot (patsientide arv= 734). Uuringuravimit manustati vähemalt 30 sekundi jooksul vahetult enne või pärast anesteesia sissejuhatamist. Ondansetroon oli oluliselt efektiivsem iivelduse ja oksendamise ärahoidmisel kui platsebo. Nende uuringute tulemused on summeritud tabelisse 3.

Tabel 3 Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimine ja ravi lastel – ravivastus 24 tunni jooksul

Uuring	Tulemusnäitaja	Ondansetroon %	Platseebo %	p-väärtus
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Iiveldust ei esinenud	64	51	0,004
S3GT11	Oksendamist ei esinenud	60	47	0,004

CR = puudusid oksendamise episoodid, sümptomaatiline ravi või ärajätunähud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ondansetrooni farmakokineetilised omadused ei muutu korduval manustamisel. Otsest korrelatsiooni plasmakontsentratsiooni ja oksendamisevastase toime vahel ei ole kindlaks tehtud.

Imendumine

Suukaudse manustamise järel imendub ondansetroon passiivselt ja täielikult seedetraktist ja läbib esmase maksapassaaži. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 30 nanogrammi/ml saavutatakse ligikaudu 1,5 h pärast 8 mg annust. Suuremate kui 8 mg annuste puhul ondansetrooni süsteemne ekspositsioon ei ole proportsionaalne vaid suurem. See võib peegeldada teatavat esmase maksapassaaži vähenemist suuremate suukaudsete annuste puhul. Suukaudse annuse järgne biosaadavus suureneb vähesel määral toidu olemasolul, kuid antatsiidid seda ei mõjuta. Uuringud tervetel eakatel vabatahtlikel näitasid kerget, kuid kliiniliselt ebaolulist, vanusega seotud ondansetrooni suukaudse biosaadavuse (65%) ja poolestusaja (5 tundi) suurenemist.

Viie minuti jooksul manustatud 4 mg ondansetrooni intravenoosse infusiooni maksimaalne plasmakontsentratsioon on ligikaudu 65 nanogrammi/ml. Ondansetrooni lihasesisese manustamise järel saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon 25 nanogrammi/ml 10 minuti jooksul süstimisest.

Jaotumine

Ondansetrooni suukaudse, lihasesisese ja veenisise manustamise järgne jaotuvus täiskasvanutel on sarnane lõpp-poolväärtusajaga ligikaudu 3 tundi ja tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumalaga, mis on ligikaudu 140 l. Ekvivalentne süsteemne ekspositsioon saavutatakse pärast ondansetrooni i.m. ja i.v. manustamist.

Ondansetroon ei seonu suures ulatuses valkudega (70...76%).

Biotransformatsioon

Ondansetroon elimineeritakse süsteemsest vereringest peamiselt maksas toimuva metabolismiga paljude ensümaatiliste radade kaudu. Ensüüm CYP2D6 (debrisokviini polümorfism) puudumine ei mõjuta ondansetrooni farmakokineetikat.

Eritumine

Vähem kui 5% imendunud annusest eritatakse muutumatul kujul uriiniga. Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 3tundi.

Korduval annustamisel ondansetrooni farmakokineetilised omadused ei muutu.

Patsientide erigrupid

Lapsed (lapsed ja noorukid vanuses 1 kuu kuni 17 aastat)

19-l lapspatsiendil vanuses 1...4 kuud, kellele teostati operatsioon, oli kliirens normaliseeritud kehakaalule ligikaudu 30% madalam kui 22-l 5...24 kuu vanusel patsiendil, kuid sarnane kliirensiga patsientidel vanuses 3...12-aastat. Poolväärtusaeg 1...4-kuustel patsientidel oli keskmiselt 6,7 tundi võrreldes 2,9 tunniga 5...24-kuustel ja 3...12-aastastel patsientidel. Erinevusi farmakokineetilistes parameetrites patsientidel vanuses 1...4 kuud võib osaliselt selgitada vastsündinute ja imikute organismi veesisalduse suurema osakaaluga ning suurema jaotusruumalaga veeslahustuvatele ravimitele, nagu ondansetroon.

Lastel vanuses 3...12-aastat, kellele tehti plaaniline operatsioon üldanesteesias, olid nii ondansetrooni kliirensi kui ka jaotusruumala absoluutväärtused täiskasvanud patsientide väärtustega võrreldes madalamad. Mõlemad parameetrid suurenesid lineaarselt kehakaaluga ning 12-aastastel lähenesid vastavad väärtused noorte täiskasvanute väärtustele. Kui kliirensi ja jaotusruumala väärtused arvestati ümber vastavalt kehakaalule, olid nimetatud parameetrite väärtused erinevate vanusegruppide vahel sarnased. Kehakaalul põhineva annustamise kasutamine kompenseerib vanusega seotud muutused ning normaliseerib efektiivselt süsteemset mõju lapspatsientidel.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs teostati pärast ondansetrooni intravenoossest manustamist 428 isikul (vähktõvega patsiendid, kirurgilised patsiendid ja terved vabatahtlikud) vanuses 1 kuu kuni 44 eluaastat. Vastavalt sellele analüüsile oli ondansetrooni süsteemne ekspositsioon (AUC) nii intravenoosse kui suukaudse manustamise järgselt lastel ja noorukitel võrreldav täiskasvanutega. Erandiks olid vaid imikud vanuses 1...4 elukuud. Maht oli seotud vanusega ning oli täiskasvanutel madalam võrreldes laste ja imikutega. Kliirens oli seotud kehakaaluga, kuid mitte vanusega, välja arvatud 1...4 kuu vanustel imikutel. On raske järeldada, kas kliirensi täiendav langus imikutel vanuses 1...4 kuud oli seotud vanusega või sellega, et selles vanusegrupis oli uuritavaid vähe. Kuna alla 6-kuu vanused patsiendid saavad postoperatiivse iivelduse ja oksendamise vältimiseks vaid ühekordse annuse, siis on kliirensi vähenemine tõenäoliselt kliiniliselt ebaoluline.

Eakad

Varajases I faasi kliinilises uuringus tervete eakate vabatahtlikega näidati ondansetrooni kergelt, vanusega seotud kliirensi langust ja poolväärtusaja tõusu. Lai isikutevaheline varieeruvus põhjustas siiski farmakokineetiliste näitajate märkimisväärset kattumist noortel (<65-aastased) ja eakatel (≥ 65-aastased) ning kemoterapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise (CINV, *Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*) kliinilistes uuringutes üldisi erinevusi ohutuse või efektiivsuse vahel noorte ja eakate vähihaigete vahel ei olnud, et nende põhjal toetada erinevaid annustamissoovitusi eakatele. Tuginedes ondansetrooni hilisematele plasmakontsentratsiooni ja ekspositsiooni-vastuse mudelitele on võimalik suuremat toimet QTcF-le eeldada ≥75-aastastel patsientidel võrreldes nooremate

patsientidega. Spetsiaalsed annustamissoovitused on antud üle 65-aastastele ja üle 75-aastastele patsientidele intravenoosseks manustamiseks (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15...60 ml/min) vähenevad ondansetrooni i.v. manustamisel nii süsteemne kliirens kui ka jaotusruumala, mille tulemusel pikeneb vähesel määral eliminatsiooni poolväärtusaeg (5,4 tundi), kuid see ei ole kliiniliselt oluline. Regulaarset hemodialüüsi vajavatel raske neerukahjustusega patsientidel tehtud uuring (hemodialüüside vahelisel ajal) näitas, et ondansetrooni farmakokineetika i.v. manustamise järgselt ei muutunud.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele ravimi suukaudse, intravenoosse või intramuskulaarse manustamise järgselt väheneb ondansetrooni süsteemne kliirens oluliselt, millega kaasnes eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine (15...32 tundi) ning suukaudne biosaadavus oli presüsteemse metabolismi languse tõttu ligikaudu 100%.

Soolised erinevused

Ondansetrooni jaotuvuse osas on soolisi iseärasusi, naistel imendub ravim suukaudsel manustamisel kiiremini ja suuremal hulgal ning süsteemne kliirens ja jaotusruumala olid väiksemad (kehakaalule kohandatuna).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ondansetroon ja selle metaboliidid kogunevad rottide piima, piima-/plasmasisalduse suhe oli 5,2:1. Inimese kloonitud südame ionkanalite uuringus oli ondansetroon võimeline mõjutama südame repolarisatsiooni, blokeerides hERG kaaliumikanalid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumtsitraat
Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Ondansetrooni ei tohi manustada teiste ravimitega samas süstlas ega infusioonilahuses.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pakend

3 aastat

Süstelahus

Pärast esmast avamist tuleb ravim koheselt ära kasutada.

Infusioon

Lõigus 6.6 toodud lahustega kasutusaegne keemilis-füüsikaline sobivus on tõestatud 36 tunni vältel säilitamisel temperatuuril 2...8°C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2°C... 8°C, v.a juhul, kui lahustamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida ampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 ml (tüüp 1) läbipaistvast klaasist ampullid, sisaldavad 2 ml süstelahust.
5 ml (tüüp 1) läbipaistvast klaasist ampullid, sisaldavad 4 ml süstelahust.

Ühes pakendis on 25 2 ml-st või 5 ml-st klaasampulli.
Ühes pakendis on 5 2 ml-st või 5 ml-st klaasampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sobivus intravenoosete lahustega:

Ondansetrooni lahust kontsentratsiooniga 0,08 mg/ml koos mistahes lahustiga tohib hoida temperatuuril 2...8 °C 36 tunni vältel.

Lahust ei tohi steriliseerida autoklaavis.

Lahust tuleb enne kasutamist (ka pärast lahjendamist) visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult selgeid osakestevabasid lahuseid. Kui pakend on kahjustatud, ei tohi ravimit kasutada.

Lahjendatud lahuseid tuleb hoida valguse eest kaitstult.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ondansetron Baxter 2 mg/ml süstelahust tohib segada ainult selleks ettenähtud infusioonilahustega:

Naatriumkloriidi 0,9% intravenoosne infusioonilahus

Glükoosi 5% intravenoosne infusioonilahus

Mannitooli 10% intravenoosne infusioonilahus

Ringeri intravenoosne infusioonilahus

Kaaliumkloriidi 0,3% ja naatriumkloriidi 0,9% intravenoosne infusioonilahus

Kaaliumkloriidi 0,3% ja glükoosi 5% intravenoosne infusioonilahus

Sobivusuuringud on läbi viidud polüvinüülkloriidist infusioonikottidega, mittepolüvinüülkloriidist infusioonikottidega, I tüüpi klaasist pudelite ja polüvinüülkloriidist manustamissüsteemidega. Võib oletada, et polüetüleenist infusioonikottide või klaaspudelite (tüüp 1) kasutamisel on stabiilsus samasugune.

On näidatud, et ondansetrooni lahjendused 0,9% (mass/maht) naatriumkloriidi lahuses või 5% (mass/maht) glükoosilahuses on polüpropüleenist süstaldes stabiilsed. Ka teiste kokkusobivate infusioonivedelikega lahjendatud ondansetrooni süstelahused peaksid olema polüpropüleenist süstaldes stabiilsed.

Sobivus teiste ravimitega:

Ondansetron Baxter 2 mg/ml süstelahust võib manustada veeniinfusiooni teel kiirusega 1 mg tunnis, nt infusioonisüsteemi või perfuusoriga. Ondansetron Baxter 2 mg/ml süstelahust võib manustada läbi Y-

tüüpi tilkinfusioonisüsteemi üheaegselt koos järgmiste ravimitega, kui ondansetrooni kontsentratsioon on 16...160 mikrogrammi/ml (nt vastavalt 8 mg/500 ml ja 8 mg/50 ml);

Tsisplatiin

Kontsentratsiooniga kuni 0,48 mg/ml (nt 240 mg 500 ml-s) manustatuna 1...8 tunni jooksul.

5-fluorouratsiil

Kontsentratsiooniga kuni 0,8 mg/ml (nt 2,4 g 3 liitris või 400 mg 500 ml-s) manustatuna kiirusega vähemalt 20 ml tunnis (500 ml 24 tunniga). 5-fluorouratsiili suuremad kontsentratsioonid võivad põhjustada ondansetrooni sadestumist. Lisaks muudele sobivatele lisanditele võib 5-fluorouratsiili infusioon sisaldada kuni 0,045% magneesiumkloriidi.

Karboplatiin

Kontsentratsioonid vahemikus 0,18 mg/ml kuni 9,9 mg/ml (nt 90 mg/500 ml kuni 990 mg/100 ml), manustatuna kümne minuti kuni ühe tunni jooksul.

Etoposiid

Kontsentratsioonid vahemikus 0,14 mg/ml kuni 0,25 mg/ml (nt 72 mg/500 ml kuni 250 mg/1000 ml), manustatuna 30 minuti kuni ühe tunni jooksul.

Tseftasidiim

Annused vahemikus 250...2000 mg, lahjendatuna süstevees vastavalt tootja soovitudele (nt 2,5 ml 250 mg tseftasidiimi ja 10 ml 2 g tseftasidiimi kohta) manustatuna intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul.

Tsüklofosfamiid

Annused vahemikus 100...1000 mg, lahjendatud süsteveega nagu tootja poolt soovitatud (100 mg tsüklofosfamiidi 5 ml lahuse kohta) ja manustatuna intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul.

Doksorubitsiin

Annused vahemikus 10...100 mg, lahjendatud süsteveega nagu tootja poolt soovitatud (10 mg doksorubitsiini 5 ml lahuse kohta) ja manustatuna intravenoosse boolussüstena ligikaudu 5 minuti jooksul.

Deksametasoon

20 mg deksametasoonnaatriumfosfaati võib süstida aeglaselt (2...5 min jooksul) veeni kaheharulise (Y-tüüpi) tilkinfusioonisüsteemi kaudu, mille teisest harust tilgutatakse samal ajal 15 min jooksul 8...16 mg ondansetrooni lahjendatuna 50...100 ml sobivas infusioonilahuses.

Deksametasoonnaatriumfosfaadi ja ondansetrooni sobivus on tõestatud, kui seda manustatakse sama tilkinfusioonisüsteemi kaudu ning deksametasoonnaatriumfosfaadi kontsentratsioon on vahemikus 32 mikrogrammi...2,5 mg/ml ja ondansetrooni kontsentratsioon vahemikus 8 mikrogrammi...1 mg/ml.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxter Holding BV
Kobaltweg 49
3542CE Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

649109

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2019