

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ondansetron Accord 2 mg/ml, süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml süste-/infusioonilahust sisaldab 2 mg ondansetrooni (ondansetroonvesinikkloriidihüdraadina).

Üks 2 ml ampull sisaldab 4 mg ondansetrooni (ondansetroonvesinikkloriidihüdraadina).

Üks 4 ml ampull sisaldab 8 mg ondansetrooni (ondansetroonvesinikkloriidihüdraadina).

INN. *Ondansetronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks ml süste-/infusioonilahust sisaldab 3,62 mg naatriumi naatriumtsitraadi, naatriumkloriidi ja naatriumhüdroksiidina.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud:

Tsütotoksilisest kemoteraapiast ja radioteraapiast põhjustatud iiveldus ja oksendamine. Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine.

Lapsed:

Kemoteraapiast põhjustatud iiveldus ja oksendamine lastel alates 6 kuu vanusest.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine lastel alates 1 kuu vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Keemia- ja kiiritusravist põhjustatud iiveldus ja oksendamine

Täiskasvanud

Vähktõve ravi oksendamist põhjustav toime sõltub keemiaravi annustest ning kombinatsioonidest ja kiiritusravi skeemist. Ondansetrooni manustamisviis ja annus peab olema paindlik, vahemikus 8...32 mg ööpäevas ja see määratakse nagu näidatud allpool.

Oksendamist põhjustav keemia- ja kiiritusravi:

Ondansetrooni võib manustada nii rektaalselt, suukaudselt (tabletid või siirup), veeni- kui lihasesiseselt.

Enamusele oksendamist põhjustavat keemia- või kiiritusravi saavatele patsientidele tuleb manustada 8 mg ondansetrooni aeglase veenisese süstena (mitte vähem, kui 30 sekundi jooksul) või lihasesiseses süstena vahetult enne ravi ning seejärel manustatakse 12 tunni möödudes 8 mg annus suu kaudu.

Et hoida ära hilisem või pikaajaline oksendamine esimese 24 tunni möödudes, tuleks jätkata ondansetrooni ravi suukaudselt või rektaalselt 5 päeva jooksul pärast ravikuuri.

Tugevat oksendamist põhjustav keemiaravi:

Tugevat oksendamist põhjustavat keemiaravi (nt tsisplatiin suurtes annustes) saavatele patsientidele võib ondansetrooni manustada nii suukaudselt, rektaalselt, veeni- kui lihasesiseselt. Keemiaravi esimese 24 tunni jooksul on võrdselt tõhusad järgmised ondansetrooni annustamisskeemid:

- 8 mg ühekordne annus aeglase veenisese süstena (mitte vähem, kui 30 sekundi jooksul) või lihasesiseses süstena vahetult enne keemiaravi;
- 8 mg annus aeglase veenisese süstena (mitte vähem, kui 30 sekundi jooksul) või lihasesiseses 8 mg annusena 2...4-tunnise vahega või püsiinfusioonina 1 mg/tunnis 24 tunni jooksul;
- Maksimaalne veenisese algannus 16 mg, mis on lahjendatud 50...100 ml füsioloogilises lahuses või teises sobivas infusioonilahuses (vt lõik 6.6), manustatuna infusioonina ning mitte kiiremini kui 15 minuti jooksul vahetult enne keemiaravi. Ondansetrooni algannusele võib järgneda kaks täiendavat 8 mg intravenoosset annust (mitte vähem, kui 30 sekundi jooksul) või intramuskulaarset annust nelja tunnise vahega.
- Suuremat kui 16 mg ühekordset annust ei tohi manustada, sest esineb annusest sõltuv riski suurenemine QT-intervalli pikenemiseks (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annustamisskeemi valik sõltub sellest, kui suur on võimalus keemiaravist tingitud oksendamise tekkeks.

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

Et hoida ära hilisem või pikaajaline oksendamine esimese 24 tunni möödudes, tuleks jätkata ondansetrooni manustamist suukaudselt või rektaalselt 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...50 ml füsioloogilise lahuse või muu sobiva infusioonilahusega ja manustati infusioonina, mille kestus oli vähemalt 15 minutit.

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

Ondansetroonvesinikkloriid tuleb lahjendada 5% glükoosi või 0,9% naatriumkloriidi või mõne muu kokkusobiva infusioonilahusega (vt lõik 6.6) ning infundeerida intravenooselt mitte kiiremini kui 15 minuti jooksul.

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

Kehapindalal põhinev annustamine

Ondansetrooni tuleb manustada ühekordse intravenoosse annusena 5 mg/m² vahetult enne keemiaravi. Ühekordne intravenoosne annus ei tohi ületada 8 mg.

Suukaudse annustamisega võib alustada 12 tundi hiljem ning see võib kesta kuni 5 päeva (tabel 1).

24 tunni jooksul manustatav koguannus (antud jagatud annustena) ei tohi ületada täiskasvanute annust 32 mg.

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

Kehapindala	1. päev ^{a,b}	2...6. päev ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. pluss 2 mg siirupina 12 tunni pärast	2 mg siirupina iga 12 tunni järel
$\geq 0,6 \text{ m}^2 \dots \leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. pluss 4 mg siirupina 12 tunni pärast	4 mg siirupi või tabletina iga 12 tunni järel
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. pluss 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 Ööpäevane koguannus manustatuna 24 tunni jooksul (antud jagatud annustena) ei tohi ületada täiskasvanute annust 32 mg.

Tähelepanu: Mitte kõik ravivormid ei pruugi olla saadaval.

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 intravenoosse annusena 0,15 mg/kg. Veenisisene üksikannus ei tohi ületada 8 mg.

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

24 tunni jooksul manustatav koguannus (manustatud jagatud annustena) ei tohi ületada täiskasvanutele antavat annust 32 mg.

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

Kehakaal	1. päev ^(a,b)	2...6. päev ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Kuni kolm annust 0,15 mg/kg i.v. iga 4 tunni järgi	2 mg siirupina iga 12 tunni järel
$> 10 \text{ kg}$	Kuni kolm annust 0,15 mg/kg i.v. iga 4 tunni järgi	4 mg siirupi või tabletina iga 12 tunni järel

^a Intravenoosne annus ei tohi ületada 8 mg.

^b 24 tunni jooksul manustatav koguannus (antud jagatud annustena) ei tohi ületada täiskasvanute annust 32 mg.

Tähelepanu: mitte kõik ravivormid ei pruugi olla saadaval.

Eakad

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

8 mg algannusele võib vähemalt 4 tundi 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 ja poolväärtusaeg plasmas oluliselt pikem. Selliste patsientide ööpäevane koguannus ei tohi ületada 8 mg ja seetõttu on soovitatav parenteraalne või suukaudne manustamine.

Sparteiini/debrisokviini aeglase metabolismiga patsiendid

Sparteiini/debrisokviini aeglasteks metaboliseerijateks peetavatel patsientidel ei ole ondansetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg muutunud. Seega ei erine sellistel patsientidel korduval manustamisel ravimi ekspositsioon üldpopulatsioonis täheldatust. Ravimi ööpäevast annust ega manustamissagedust ei pea muutma.

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine

Täiskasvanud

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimine: ondansetrooni võib manustada suukaudselt või veeni- või lihasesisese süstena.

Ondansetrooni võib manustada ühekordse annusena 4 mg lihasesse või aeglase veenisisese süstena anesteesia sissejuhatamisel.

Väljakujunenud operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ravi: soovitatakse manustada ühekordne annus 4 mg lihasesiselt või aeglase veenisisese süstena.

Lapsed

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine lastel alates 1 kuu vanusest ja noorukitel

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks lapspatsientidel, kellel operatsioon toimub üldanesteesias, võib manustada ondansetrooni üksikannuse (annuses 0,1 mg/kg kuni maksimaalselt 4 mg) aeglase veenisisese süstena (vähemalt 30 sekundi jooksul) kas enne anesteesia sissejuhatamist, selle ajal või pärast seda.

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise raviks lapspatsientidel, kellel operatsioon toimub üldanesteesias, võib manustada ondansetrooni üksikannuse (annuses 0,1 mg/kg kuni maksimaalselt 4 mg) aeglase veenisisese süstena (mitte kiiremini kui 30 sekundi jooksul).

Ondansetrooni kasutamise kohta operatsioonijärgse oksendamise raviks alla 2-aastastel lastel andmed puuduvad.

Eakad

Ondansetrooni kasutamise kohta operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimiseks ja raviks eakatel patsientidel on piiratud kogemus, kuid üle 65-aastased keemiaravi saavad patsiendid taluvad ondansetrooni hästi.

Neerukahjustusega patsiendid

Ööpäevast annust, annustamissagedust ega manustamisviisi ei ole vaja muuta.

Maksakahjustusega patsiendid

Ondansetrooni kliirens on keskmise raskusega või raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oluliselt vähenenud ja tema poolväärtusaeg seerumis oluliselt pikenenud. Sellistel patsientidel ei tohi ööpäevane annus ületada 8 mg ja seetõttu on soovitatav parenteraalne või suukaudne manustamine.

Sparteiini/debrisokviini aeglase metabolismiga patsiendid

Sparteiini ja debrisokviini aeglasteks metaboliseerijateks peetavatel patsientidel ondansetrooni eliminatsiooni poolväärtusaeg ei ole muutunud. Niisiis nendel patsientidel ravimi kontsentratsioon plasmas korduval manustamisel ei erine üldpopulatsioonis täheldatust. Ööpäevast annust või annustamissagedust ei ole vaja muuta.

Manustamisviis

Intravenoosne süste või intramuskulaarne süste või intravenoosne infusioon pärast lahjendamist.

Ravimpreparaadi manustamiseelse lahjendamise juhised, vt lõik 6.6.

Kui ondansetrooni kavatakse kasutada keemia- või kiiritusravist põhjustatud hilise iivelduse ja oksendamise vältimiseks täiskasvanutel, noorukitel või lastel tuleb arvestada kehtivaid tavaid ja asjakohaseid juhendeid.

4.3 Vastunäidustused

Samaaegne kasutamine apomorfiiniga (vt lõik 4.5).
Ülitundlikkus preparaadi mis tahes komponendi suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Hingamisfunktsiooni häireid tuleb ravida sümptomaatiliselt ning arstid peavad neile, kui ülitundlikkusreaktsioonide eelseisundeile, erilist tähelepanu osutama.

Ondansetroon pikendab annusest sõltuvalt QT-intervalli (vt lõik 5.1). Lisaks on ondansetrooni kasutataval patsientidel turuletulekujärgselt teatatud *Torsade de Pointes*'i juhtudest. Vältida ondansetrooni patsientidel, kellel on kaasasündinud pika QT-intervalli sündroom. Ondansetrooni tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on või võib tekkida QTc-intervalli pikenemine, sh elektrolüütide tasakaalu häirete, südame paispuudulikkuse, bradüarütmia patsiendid, või neile, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid.

Hüpokaleemia ja hüpomagneseemia tuleb korrigeerida enne ondansetrooni manustamist.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud serotoniini sündroomi esinemisest patsientidel (sealhulgas vaimse seisundi muutus, autonoomne ebastabiilsus ja neuromuskulaarsed häired) pärast samaaegset ravi ondansetrooni ja teiste serotonergiliste ravimitega (sh selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) ja serotoniini noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNRI-d)). Kui samaaegne ravi ondansetrooni ja teiste serotonergiliste ravimitega on kliiniliselt vajalik, on soovitatav patsiendi asjakohane jälgimine.

Et ondansetroon kiirendab teadaolevalt jämesoole läbitavust, tuleb alaägeda soolesulguse nähtudega patsiente pärast ravimi manustamist jälgida.

Adenotsillektoomia patsientidel võib iivelduse ja oksendamise profülaktika ondansetrooniga varjata sisemist verejooksu. Seetõttu tuleb neid patsiente pärast ondansetrooni manustamist hoolikalt jälgida.

Ondansetrooni süste maksimaalne ööpäevane annus (32 mg) sisaldab 2,5 mmol (57,9 mg) naatriumi. Seda tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Lapsed

Ondansetrooni koos hepatotoksiliste kemoterapeutikumidega 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 annustamis skeemi tõhusust. Võrdlev risturing näitas mõlema skeemi puhul sarnast tõhusust (vt lõik 5.1).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Puuduvad tõendid, et ondansetron aktiveeriks või pärssiks sellega sagedamini koosmanustatavate teiste ravimite ainevahetust. Eriuuritud on näidanud, et farmakokineetilisi koostoimeid ei teki, kui ondansetroni manustatakse koos alkoholi või temasepaamiga.

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

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

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

Serotoninergilised ravimid (nt SSRI-d ja SNRI-d): Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud serotoniini sündroomi esinemisest patsientidel (sealhulgas vaimse seisundi muutus, autonoomne ebastabiilsus ja neuromuskulaarsed häired) pärast samaaegset ravi ondansetroni ja teiste serotoninergiliste ravimitega (sh SSRI-d ja SNRI-d). (Vt lõik 4.4).

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

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

Tramadool:

Väikesemahuliste uuringute andmete põhjal võib ondansetron 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 ondansetron põhjustab orofatsiaalseid defekte.

1,8 miljonit rasedust hõlmavas kohortuuris seostati ondansetroni 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.

Ondansetroni ei tohi kasutada esimesel kolmel raseduskuul.

Imetamine

Uuringud on näidanud, et lakteerivatel loomadel ondansetron eritub emasloomade piima. Seetõttu ondansetroni saavatel naistel ei soovitata last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puudub teave ondansetrooni toime kohta inimese fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Psühhomotoorse uuringu tulemusel ondansetroon ei mõjutanud suutlikkust ega põhjustanud sedatsiooni. Ondansetrooni farmakoloogia põhjal ei ole oodata kahjulikku mõju sellistele tegevustele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on alljärgnevalt ära toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$). Andmed kõrvaltoimete kohta, mis esinesid väga sageli, sageli ja aeg-ajalt, on üldiselt saadud kliinilistest uuringutest. Arvesse on võetud ka platseebojuhud. Harva ja väga harva esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus üldiselt põhineb turuletulekujärgselt teatatud spontaansetest andmetest.

Järgnevaid esinemissagedusi on hinnatud ondansetrooni soovitatavate standardsete annuste kasutamisel. Laste ja noorukite kõrvaltoimete profiilid olid sarnased täiskasvanute omadega.

Immuunsüsteemi häired

Harv: Kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, mis on mõnikord rasked (sh anafülaksia).

Närvisüsteemi häired

Väga sage: Peavalu.

Aeg-ajalt: Krambid, liigutuste häired (sh ekstrapüramidaalreaktsioonid, nt düstoonilised reaktsioonid, okulogüüriline kriis ja düskineesia)⁽¹⁾.

Harv: Pearinglus kiire intravenoosse manustamise ajal.

Silma kahjustused

Harv: Mõõduvad nägemishäired (nt hägune nägemine), eelkõige ondansetrooni veeni manustamisel.

Väga harv: Mõõduv nägemiskaotus valdavalt ravimi intravenoosel manustamisel⁽²⁾.

Südame häired

Harv: QTc pikenemine (sh *Torsade de Pointes*).

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

Vaskulaarsed häired

Sage: Soojatunne või nahaõhetus.

Aeg-ajalt: Hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: Luksumine.

Seedetrakti häired

Sage: Kõhukinnisus.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: Maksafunktsiooni analüüside tulemustes asümptomaatiline tõus⁽³⁾.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: Paiksed intravenoosse süstekoha reaktsioonid.

1. Täheldatud ilma lõplike tõenditeta püsivate kliiniliste tagajärgede kohta.

2. Enamus teatatud nägemiskaotuse juhtudest lahenes 20 minutiga. Enamus patsiente olid saanud kemoterapeutikume, mis sisaldasid tsisplatiini. Teatati mõnedest kortikaalse päritoluga mööduvatest nägemiskaotuse juhtudest.
3. Need nähud esinesid sageli tsisplatiiniga keemiaravi saanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa 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 üleannustamisega on piiratud kogemused. Enamikul juhtudel olid sümptomid samasugused nendega, millest on juba teatatud patsientidel, kes said soovitatavaid annuseid (vt lõik 4.8). Teatatud sümptomiteks on nägemishäired, raske kõhukinnisus, hüpotensioon ja vasovagaalne episood koos mööduva teise astme AV-blokaadiga.

Ondansetroon pikendab annusest sõltuvalt QT-intervalli. EKG jälgimine on soovitatav üleannustamise korral.

Peale suukaudset üleannustamist on väikestel lastel teatatud serotoniini sündroomi juhtudest.

Lapsed

Pärast tahtmatut suukaudset ondansetrooni üleannustamist (ületatud hinnanguline allaneelamine 4 mg/kg) on imikutel ja lastel vanuses 12 kuud kuni 2 aastat teatatud serotoniini sündroomi juhtudest

Ravi

Spetsiifiline antidoot ondansetroonil puudub, seetõttu tuleb kõikide üleannuse kahtluste korral rakendada asjakohast sümptomaatilist ja toetavat ravi.

Edasine ravi peab toimuma vastavalt kliinilisele näidustusele või riikliku mürgistusteabekeskuse soovitudele, kui see on saadaval.

Ondansetrooni üleannustamise korral ei ole soovitatav oksejuure (*ipecacuanha*) kasutamine, sest ondansetrooni antiemeetilise toime tõttu see patsientidele tõenäoliselt ei mõju.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Ondansetroon 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. Ondansetroon 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 ondansetrooni 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 iivelduse ja oksendamise korral ei ole teada, kuid sellesse võivad olla kaasatud toimed samasugustele süsteemidele kui tsütotoksilisest ravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise puhul.

Ondansetroon ei muuda prolaktiini sisaldust plasmas.

Ondansetrooni roll opiaatidest tingitud oksendamises ei ole veel kindlaks tehtud.

QT pikenedamine

Ondansetrooni toimet QTc-intervallile hinnati topeltpimedas juhuvalikuga platseebo- ja positiivse kontrolliga (moksifloksatsiin) ristuuringus 58 tervel täiskasvanud mehel ja naisel.

Ondansetrooni annus 8 mg ja 32 mg infundeeriti intravenoosselt 15 minuti jooksul. Suurima testitud annusega (32 mg) oli QTcF maksimaalne keskmine erinevus platseebost (90% CI ülempiir) pärast ravieelse suhtes kohandamist 19,6 (21,5) millisekundit. Väikseima testitud annusega (8 mg) oli QTcF maksimaalne keskmine erinevus platseebost (90% CI ülempiir) pärast ravieelse suhtes kohandamist 5,8 (7,8) millisekundit.

Selles uuringus ei esinenud QTcF väärtusi, mis oleksid ületanud 480 millisekundit ning ükski QTcF pikenedamine ei ületanud 60 millisekundit. Elektrokardiograafiliste PR- ega QRS-intervallide mõõtmistes ei täheldatud märkimisväärsed erinevusi.

Lapsed

Keemiaravist põhjustatud iiveldus ja oksendamine

Ondansetrooni 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 ondansetrooni 5 mg/m² intravenoosselt ja 8...12 tunni pärast ondansetrooni 4 mg suukaudselt või ondansetrooni 0,45 mg/kg intravenoosselt ja 8...12 tunni pärast platseebot. Keemiaravi järgselt manustati mõlemale rühmale 3 päeva vältel 4 mg ondansetrooni siirupit kaks korda ööpäevas. Keemiaravi kõige halvemini talutaval päeval ei esinenud oksendamist 49% (5 mg/m² intravenoosselt ja ondansetrooni 4 mg suukaudselt) ja 41% (0,45 mg/kg intravenoosselt ja platseebo suukaudselt) juhtudel. Keemiaravi järgselt manustati mõlemale rühmale 3 päeva jooksul 4 mg ondansetrooni siirupit kaks korda ööpäevas. Kahe ravirühma vahel ei leitud erinevusi kõrvaltoimete iseloomus ega üldises esinemissageduses.

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

73% patsientidest, kui keemiaravi päeval manustati ondansetrooni veenisiseselt annuses 5 mg/m² koos 2...4 mg suukaudse deksametasooniga

71% patsientidest, kui ondansetrooni manustati siirupina annuses 8 mg koos 2...4 mg suukaudse deksametasooniga.

Keemiaravi järgselt manustati mõlemale rühmale 2 päeva jooksul 4 mg ondansetrooni siirupit kaks korda ööpäevas. Kahe ravirühma vahel ei leitud erinevusi kõrvaltoimete iseloomus ega üldises esinemissageduses.

75 lapsel vanuses 6...48 kuud uuriti ondansetrooni tõhusust avatud, mittevõrdlevas, üherühmalises uuringus (S3A40320). Kõik lapsed said kolm annust ondansetrooni 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, mitteopereeritavate lapspatsientide üherühmalises uuringus (S3A239) uuriti ondansetrooni 0,15 mg/kg intravenoosse ühe annuse tõhusust, mille järel manustati ondansetrooni 4 mg kaks annust kuni 12-aastastele lastele ja 8 mg 12-aastastele ja vanematele 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). Osalenud patsientidele kavandati teha tõhus operatsioon üldanesteesias ning nende ASA staatus oli \leq III. Anesteesia sissejuhatus 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%, $p < 0,0001$).

1469 mees- ja naispatsiendil (vanuses 2...12 aastat), kellel kasutati üldanesteesiat, viidi läbi neli topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut. Patsientidele manustati juhuvaliku alusel kas ühekordne annus ondansetrooni intravenoosselt (0,1 mg/kg lapspatsiendile kehakaaluga 40 kg või vähem, 4 mg lapspatsiendile kehakaaluga üle 40 kg; patsientide arv = 735) või platseebot (patsientide arv = 734). Uuringuravimit manustati vähemalt 30 sekundi jooksul, vahetult enne või pärast anesteesia sissejuhatamist. Ondansetrooni toime iivelduse ja oksendamise ärahoidmisel oli platseebost oluliselt tugevam. Nende uuringute tulemused on kokku võetud tabelis 3.

Tabel 3 Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise vältimine ja ravi lapspatsientidel - 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 = ei esinenud emeetilisi episoode, sümptomaatilist ravi ega ärajätunähte.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järel imendub ondansetroon passiivselt ja täielikult seedetraktist ning läbib esmase maksapassaži. Maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 30 nanogrammi/ml saavutatakse ligikaudu 1,5 h pärast 8 mg annuse manustamist. Suuremate kui 8 mg annuste puhul ondansetrooni süsteemne ekspositsioon ei ole proportsionaalne vaid suurem. See võib peegeldada teatavat esmase maksapassaži vähenemist suuremate suukaudsete annuste manustamisel. Suukaudse annuse järgne biosaadavus suureneb vähesel määral toidu olemasolul, kuid antatsiidid seda ei mõjuta.

Pärast ondansetrooni suposiidi manustamist muutuvad ondansetrooni kontsentratsioonid plasmas määratavaks 15...60 minuti jooksul pärast annustamist. Kontsentratsioonid tõusevad eriti lineaarselt kuni maksimaalsete kontsentratsioonide 20...30 nanogrammi/ml saavutamiseni, mis toimub tavaliselt 6 tundi pärast annustamist. Seejärel plasmakontsentratsioonid langevad, kuid aeglasemini kui pärast suukaudset annustamist, mis on tingitud ondansetrooni pidevast imendumisest.

Uuringud tervetel eakatel vabatahtlikel on näidanud nii ondansetrooni suukaudse biosaadavuse (65%) kui ka poolväärtusaja (viis tundi) kerget, kliiniliselt ebaolulist vanusest sõltuvat suurenemist.

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

Jaotumine

Ondansetrooni suukaudse, lihasesisese (i.m.) ja veenisise (i.v.) manustamise järgne jaotuvus on sarnane, lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 3 tundi ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala ligikaudu 140 l. Ekvivalentne süsteemne ekspositsioon saavutatakse pärast ondansetrooni lihasesisest ja veenisisest manustamist.

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

Ondansetrooni absoluutne biosaadavus suposiidist on ligikaudu 60% ja see ei sõltu soost.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Vähem kui 5% imendunud annusest eritatakse muutumatul kujul uriiniga. Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu kolm tundi.

Korduval annustamisel jäävad ondansetrooni farmakokineetilised omadused muutumatuks.

Suposiidi manustamise järgselt määratakse eliminatsiooni faasi poolväärtusaeg ondansetrooni imendumise kiirusega, mitte süsteemse kliirensiga ja see on ligikaudu 6 tundi. Naistel esineb vähene, kliiniliselt ebaoluline poolväärtusaja pikenemine võrreldes meestega.

Patsientide erirühmad

Sugu

On leitud, et ondansetrooni dispositsioon on seotud sooga; suukaudse manustamise järgselt on naistel imendumine kiirem ja ulatuslikum, süsteemne kliirens ja (kehakaalule kohandatud) jaotusruumala on väiksemad.

Lapsed ja noorukid (vanuses 1 kuu...17 aastat)

19-1 lapsespatsiendil vanuses 1...4 kuud, kellele teostati operatsioon, oli kliirens normaliseeritult kehakaalule ligikaudu 30% madalam kui 22-1 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 vanuserühmade vahel sarnased. Kehakaalul põhineva annustamise kasutamine kompenseerib vanusega seotud muutused ning normaliseerib efektiivselt süsteemset mõju lapsespatsientidel.

428 isikul vanuses 1 kuu kuni 44 eluaastat (vähktõvega patsiendid, kirurgilised patsiendid ja terved vabatahtlikud) analüüsiti ondansetrooni intravenoosse manustamise järel populatsiooni farmakokineetikat. Selle analüüsi põhjal oli ondansetrooni süsteemne ekspositsioon (AUC) pärast suukaudset või intravenooset manustamist lastel ja noorukitel võrreldav täiskasvanutega, erandiks olid 1...4 kuu vanused imikud. Ruumala sõltus vanusest, olles täiskasvanutel madalam kui lastel ja imikutel. Kliirens sõltus kehakaalust, kuid mitte vanusest, erandiks olid 1...4 kuu vanused imikud. On raske järeldada, kas 1...4 kuu vanustel imikutel esines vanusest sõltuv täiendav kliirensi langus või oli selles vanuserühmas lihtsalt uuritavaid vähe. Kuna alla 6 kuu vanustele patsientidele manustatakse operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks ainult ühekordne annus, ei ole kliirensi vähenemisel tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Eakad

Varajases I faasi kliinilises uuringus tervete eakate vabatahtlikega näidati ondansetrooni kerget, vanusega seotud kliirensi langust ja poolväärtusaja tõusu. Lai isikutevaheline varieeruvus põhjustas siiski farmakokineetiliste näitajate märkimisväärset kattumist noortel (< 65-aastased) ja eakatel (≥ 65-aastased) isikutel ning keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise kliinilistes uuringutes üldisi

erinevusi ohutuse või efektiivsuse vahel noorte ja eakate vähihaigete vahel ei olnud, et nende põhjal toetada teistsuguseid annustamissoovitusi eakatele.

Tuginedes ondansetrooni hilisematele plasmakontsentratsiooni ja ekspositsiooni-vastuse mudelitele on võimalik suuremat toimet QTcF-le eeldada ≥ 75 -aastastel patsientidel võrreldes noorte täiskasvanud 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 intravenoosse manustamise järel nii süsteemne kliirens kui ka jaotusruumala, mille tulemusel pikeneb vähesel määral eliminatsiooni poolväärtusaeg (5,4 tundi), kuigi see on kliiniliselt ebaoluline. Regulaarset hemodialüüsi vajavatel raske neerukahjustusega patsientidel tehtud uuring (hemodialüüside vahelisel ajal) näitas, et ondansetrooni farmakokineetika intravenoosse manustamise järel ei muutunud.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustusega patsientidele ravimi suukaudse, intravenoosse või intramuskulaarse manustamise järel vähenes ondansetrooni süsteemne kliirens oluliselt, millega kaasnes eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine (15...32 tundi) ning suukaudne biosaadavus oli presüsteemse metabolismi languse tõttu ligikaudu 100%. Ondansetrooni farmakokineetikat suposiitidena manustamise järel ei ole maksakahjustusega patsientidel uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ondansetroon ja selle metaboliidid kogunevad rottide emaslooma piima. Piima- ja plasmasisalduse suhe on 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
Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape, kontsentreeritud (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata ampull

3 aastat

Süstelahus

Pärast esmast avamist tuleb ravim kohe ära kasutada.

Infusioonilahus

Lõigus 6.6 toodud lahustega on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 7 päeva jooksul temperatuuril 25°C ning 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...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida ampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi läbipaistvast klaasist ampullid/merevaikkollasest klaasist ampullid.

2 ml ampullid:

Pakendis on 10 või 5 ampulli pappkarbis.

4 ml ampullid:

Pakendis on 10 või 5 ampulli pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Lahust ei tohi steriliseerida autoklaavis.

Ondansetron Accord 2 mg/ml süstelahust tohib segada vaid 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

Pärast lahjendamist selleks ette nähtud infusioonilahustega Ondansetron Accord 2 mg/ml süstelahuse stabiilsus on tõestatud kontsentratsioonidega 0,016...0,64 mg/ml.

Sobivusuuringud on läbi viidud polüvinüülkloriidist infusioonikottidega, polüvinüülkloriidist manustamissüsteemidega, polüetüleenist infusioonikottidega, I tüüpi klaasist pudelite ja polüpropüleenist süstaldega. On näidatud, et Ondansetron Accord 2 mg/ml süstelahuse lahjendused 10% mannitooli, Ringeri, 0,3% kaaliumkloriidi ja 0,9% naatriumkloriidi lahuses, 0,3% kaaliumkloriidi ja 5% dekstroosilahuses, 0,9% naatriumkloriidi ja 5% glükoosilahuses polüvinüülkloriidist infusioonikottides ja polüvinüülkloriidist manustamissüsteemides, polüetüleenist infusioonikottides, I tüüpi klaasist pudelites ja polüpropüleenist süstaldes on stabiilsed.

Sobivus teiste ravimitega

Ondansetron Accord 2 mg/ml süstelahust võib manustada intravenoosse infusioonina kiirusega 1 mg tunnis kasutades 0,9% naatriumkloriidi ja 5% dekstroosi infusioonilahust, nt infusioonisüsteemi või perfuursoriga. Ondansetron Accord 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

Kontsentratsioonid kuni 0,48 mg/ml (nt 240 mg/500 ml) manustatuna ühe kuni kaheksa tunni jooksul.

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 ja 10 ml 2g tseftasidiimi kohta) ning manustatuna veenisisesel boolussüstena ligikaudu viie minuti jooksul.

Tsüklofosfamiid

Annused vahemikus 100 mg kuni 1 g lahjendatuna süstevees, 5 ml 100 mg tsüklofosfamiidi kohta (vastavalt tootja soovitudele) ning manustatuna veenisisesel boolussüstena ligikaudu viie minuti jooksul.

Doksorubiin

Annused vahemikus 10...100mg lahjendatuna süstevees, 5 ml 10 mg doksorubiini kohta (vastavalt tootja soovitudele) ning manustatuna veenisisesel boolussüstena ligikaudu viie minuti jooksul.

Deksametasoon

20 mg deksametasoonnaatriumfosfaati võib manustada aeglase veenisisesel süstena 2...5 minuti jooksul Y-tüüpi infusioonisüsteemi kaudu, manustades 8 või 16 mg ondansetrooni lahjendatuna 50...100 ml sobivas infusioonilahuses ligikaudu 15 minuti jooksul. Sobivus deksametasoonnaatriumfosfaadi ja ondansetrooni vahel on tõestatud, mistõttu võib neid ravimeid manustada sama süsteemi kaudu kontsentratsioonides 32 mikrogrammi kuni 2,5 mg/ml deksametasoonnaatriumfosfaati ja 8 mikrogrammi kuni 0,75 mg/ml ondansetrooni.

Lahust tuleb enne kasutamist (samuti pärast lahjendamist) visuaalselt kontrollida. Kasutada võib ainult selget ja praktiliselt osakestevaba lahust.

Lahjendatud lahuseid tuleb hoida valguse eest kaitstult.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

679810

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21.04.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.06.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2019