

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Hameln 2 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää ondansetronihydroklorididihydraattia määrän, joka vastaa 2 mg ondansetronia.  
Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 4 mg ondansetronia.  
Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 8 mg ondansetronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ondansetroni on tarkoitettu solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon sekä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon.

#### *Pediatriset potilaat*

Ondansetroni on tarkoitettu solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon yli kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla ja postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon yli kuukauden ikäisillä lapsilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Laskimonsisäisenä injektiona tai infuusiona laimentamisen jälkeen.  
Katso liuoksen laimennusohjeet ennen annostusta kohdasta 6.6.

Kun ondansetronia aiotaan määrätä ennaltaehkäisevästi solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaan viivästyneeseen pahoinvointiin ja oksenteluun aikuisilla, nuorilla tai lapsilla, on välttämätöntä käyttää ja asianmukaisia ohjeita noudatettava.

#### Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

#### *Aikuiset:*

Syöpähoitojen aiheuttama emeettinen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaaja- ja sädehoitoyhdistelmien mukaan. Ondansetronin annos injektiolle tai infuusiona on 8-32 mg vuorokaudessa ja se valitaan seuraavien ohjeiden mukaisesti.

#### ***Emeettinen solunsalpaajahoido ja sädehoito***

Emeettistä solunsalpaajahoidoa tai sädehoitoa saaville potilaille ondansetronia voidaan antaa joko laskimoon tai muita antoreittejä käyttäen. Ondansetron Hameln 2 mg/ml- injektioneste on kuitenkin tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon.

Suosittelun laskimoon annettava ondansetroniannos on 8 mg ondansetronia hitaana injektiona (ei alle 30 sekuntia) laskimoon tai lyhyenä 15 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon välittömästi ennen hoidon aloittamista. Hoidon jälkeen käytetään muita lääkemuotoja kuin laskimoon annettavaa injektioestettä.

Viivästyneen ja pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen 24 tunnin jälkeen suositellaan muita lääkemuotoja kuin laskimoon annettavaa injektioestettä.

#### *Erittäin voimakkaasti emeettinen solunsalpaajahoito.*

Potilailla, jotka saavat voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa, esim. sisplatiinia suurina annoksina, ondansetronia voidaan antaa laskimoon tai muita antoreittejä käyttäen. Ondansetronin Hameln 2 mg/ml injektioeste on kuitenkin tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon.

Laskimoon annetun ondansetronin tehon on osoitettu olevan yhtä hyvä seuraavilla annostusohjelmilla solunsalpaajahoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana:

- 8 mg:n kerta-annos hitaasti laskimoon (vähintään 30 sekuntia) annettuna injektiona välittömästi ennen solunsalpaajahoidon alkua.
- 8 mg hitaasti laskimoon annettuna injektiona (vähintään 30 sekuntia) tai lyhytkestoisena laskimonsisäisenä infuusiona 15 minuutin ajan välittömästi ennen solunsalpaajahoitoa, minkä jälkeen annetaan vielä kaksi laskimonsisäistä 8 mg:n annosta, joiden väli tulisi olla kahdesta neljään tuntiin tai jatkuvana korkeintaan 24 tunnin kestoisena infuusiona 1 mg/tunnissa.
- 16 mg:n suurin aloitusannos-annos laimennettuna 50-100 ml:aan natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 % w/v) tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (katso infuusionesteiden yhteensopivuudet kohdasta 6.6.) infuusion kestoajan ollessa vähintään 15 minuuttia välittömästi ennen solunsalpaushoitoa. Aloitusannoksen jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon (vähintään 30 sekuntia) neljän tunnin välein. Yli 16 mg kerta-annoksia ei saa käyttää annosriippuvaisen QT-ajan pidentymisen riskistä johtuen (ks. kohdat kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annos tulisi määritellä solunsalpaajahoidon emetogeenisen vaikutuksen voimakkuuden mukaan.

Ondansetronin tehoa erittäin voimakkaassa emeettisessä solunsalpaajahoidossa voidaan voimistaa antamalla lisäksi 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen solunsalpaajahoitoa.

Ensimmäisen 24 tunnin jälkeen ilmaantuvan viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun estämiseksi tulee ondansetronihoitoa jatkaa käyttäen muita lääkemuotoja kuin laskimoon annettavaa injektioestettä.

#### *Pediatriset potilaat*

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon yli kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla.

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitona annettavan annoksen suuruus voidaan laskea kehon pinta-alan (BSA) tai painon perusteella – katso alla oleva taulukko. Painon mukaan laskettu päiväannos on kehon pinta-alan (BSA) mukaan laskettua suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Injektiona annettava ondansetroni on laimennettava 5 prosentin glukoosi- tai 0,9 prosentin natriumkloridiliuokseen tai muuhun soveltuvaan liuokseen (katso kohta 6.6) ja annettava laskimoon vähintään 15 minuutin ajan. Ondansetronin käytöstä viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ei ole kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa saatua tietoa. Myös tiedot ondansetronin käytöstä sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa lapsilla puuttuvat (ei kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia).

Kehon pinta-alan (BSA) mukainen annostelu:

Ondansetroni tulisi antaa 5mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksena välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa. Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää (taulukko 1).

Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: Kehon pinta-alaan perustuva annostus (BSA) solunsalpaajahoidon yhteydessä – Lapset (yli 6 kuukautta) ja nuoret

BSA	Päivä 1 <sup>(a,b)</sup>	Päivät 2-6 <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. ja 2 mg siirappia 12 tunnin jälkeen	2 mg siirappia 12 tunnin välein
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. ja 4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin jälkeen	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

a. Laskimonsisäinen annostus ei saa ylittää 8 mg:aa.

b. Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Painon mukainen annostelu:

Painon mukaan laskettu päiväannos on kehon pinta-alaan (BSA) mukaan laskettua suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni tulisi antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa. Kaksi seuraavaa laskimonsisäistä annosta voidaan antaa neljän tunnin välein. Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta. Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää (taulukko 2).

Taulukko 2: Painoon perustuva annostus solunsalpaajahoidon yhteydessä – Lapset (yli 6 kuukautta) ja nuoret

Paino	Päivä 1 <sup>(a,b)</sup>	Päivät 2-6 <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	Enintään 3 0,15 mg/kg:n annosta 4 tunnin välein	2 mg siirappia 12 tunnin välein
> 10 kg	Enintään 3 0,15 mg/kg:n annosta 4 tunnin välein	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

a. Laskimonsisäinen annostus ei saa ylittää 8 mg:aa.

b. Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

*Iäkkäät potilaat:*

65–74-vuotiaiden potilaiden hoidossa voidaan noudattaa aikuisten annosteluohjelmaa. Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää laimentaa 50–100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja antaa 15 minuutin kestoisena infuusiona.

Vähintään 75-vuotiaille potilaille laskimoon annettava ondansetronin aloitusannos ei saa ylittää 8 mg:aa. Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää laimentaa 50–100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja antaa 15 minuutin kestoisena infuusiona. Aloitusannoksen 8 mg jälkeen voi antaa vielä kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon. Nämä annetaan 15 minuutin kestoisina infuusiona, ja infuusioiden välillä on oltava vähintään 4 tuntia (ks. kohta 5.2).

Ks. myös ”Erityisryhmät”.

### **Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu**

*Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisy:*

*Aikuiset:* Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ondansetronia voidaan antaa injektiona laskimoon tai käyttäen muita lääkemuotoja.

Ondansetronia voidaan antaa 4 mg:n kerta-annoksena hitaana laskimonsisäisenä injektiona anestesian induktion yhteydessä.

*Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan 4 mg:n kerta-annosta hitaana laskimonsisäisenä injektiona.

*Pediatriset potilaat*

*Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu  $\geq 1$  kuukauden ikäisillä lapsilla sekä nuorilla*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn lapsipotilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa 0,1 mg/kg kerta-annoksena (maksimiannos 4 mg) hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekuntia) joko ennen anestesian induktiota, sen yhteydessä tai sen jälkeen.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsipotilaille, joille on tehty kirurginen toimenpide yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa 0,1 mg/kg kerta-annoksena (maksimiannos 4 mg) hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekuntia). Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa alle kaksivuotiailla lapsilla ei ole saatavilla tietoa.

Lapsipotilailla ilmenneen leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon voidaan ondansetronia antaa 0,1 mg/kg, kuitenkin enintään 4 mg, hitaana injektiona laskimoon.

*Iäkkäät potilaat*

Kokemukset ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa vanhuksilla ovat vähäiset, mutta solunsalpaajahoitoa saavat yli 65-vuotiaat potilaat sietävät ondansetronia hyvin.

Ks. myös ”Erityisryhmät”.

### Erityisryhmät

*Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:*

Päivittäistä annosta, annosväliä tai antotapaa ei tarvitse muuttaa.

*Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi heikentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pitkittynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa.

*Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiinimetabolia:*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin metabolia on hidastunut. Siitä syystä lääkkeen toistuva anto ei altista näitä potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista. Päivittäistä annosta tai annosväliä ei tarvitse muuttaa.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille selektiivisille 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille (esim. granisetroni, dolasetroni), tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö apomorfiiniin (ks kohta 4.5) kanssa on vasta-aiheista.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Muille selektiivisille 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonisteille yliherkillä potilailla on ilmoitettu yliherkkyysreaktioita.

Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin pitää kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysreaktioiden esiasteena.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1). Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakykardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilailla, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-välin pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai bradyarytmia tai jotka käyttävät muita QT-väliä pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia), kun ondansetronia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI)) kanssa. Jos samanaikainen hoito ondansetronilla ja muilla serotonergisillä lääkkeillä on kliinisesti perusteltua, potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa, on subakuutin suolitukoksen merkkejä osoittavia potilaita tarkkailtava ondansetronin annon jälkeen.

Kitarisan ja nielurisojen poistoleikkauksessa ondansetronin käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä voi peittää piilevän verenvuodon. Siitä syystä tällaisia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti ondansetronin annostelun jälkeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Jos lapsipotilaat saavat ondansetronia maksatoksisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, on maksan toimintaa seurattava tarkkaan.

#### Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Jos lääkeannos lasketaan mg/kg:na ja lääkettä annetaan kolme annosta neljän tunnin välein, kokonaispäiväannos on suurempi kuin jos 5 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksen jälkeen annetaan yksi annos suun kautta. Näiden kahden eri annostelutavan keskinäistä tehokkuutta ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Ristikkäistutkimuksena tehdyssä vertailussa annostelutapojen tehokkuudessa ei ole havaittu eroja (ks. kohta 5.1).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

##### Ondansetronin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ei ole todisteita siitä, että ondansetroni indusoi tai inhiboi muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliaa. Tutkimuksissa on osoitettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, morfiinin, lidokaiinin, propofolin eikä tiopentaalin kanssa.

##### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ondansetroniin

Ondansetroni metaboloituu monien maksan sytokromi P-450 entsyymien, kuten CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2 kautta. Koska useat metaboliset entsyymit pystyvät metaboloimaan ondansetronia, yhden entsyymin inhibiatio tai yhden entsyymin laskenut aktiivisuus (esim. CYP2D6:n geneettinen puute) normaalisti kompensoidaan muilla entsyyymeillä. Tämän vuoksi ondansetronin puhdistumassa ei ole tai on vain vähän muutoksia. Annoksia ei tarvitse muuttaa.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa ja / tai aiheuttavat poikkeamia elektrolyyttitasapainossa (katso kohta 4.4). Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa voi pidentää QT-aikaa entisestään. Ondansetronin ja sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinien kuten doksorubisiinin, daunorubisiinin tai trastutumabin), antibioottien (kuten erytromysiinin tai ketokonatsolin), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaronin) tai beetasalpaajien (kuten atenolin tai timolin) samanaikainen käyttö voi suurentaa rytmihäiriöriskiä (ks. kohta 4.4).

Markkinoilletulon jälkeen on saatu ilmoituksia potilaista, joille kehittyi serotoniinioireyhtymä (mm. psyykkisen tilan muutokset, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet), kun ondansetronia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa). (Ks. kohta 4.4)

*Apomorfiini:* Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikea-asteista hypotensiota ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

*Fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini:* Potilailla, joita on hoidettu potenteilla CYP3A4 -indusioijilla (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini), on ondansetronin puhdistuma oraalissa annostuksessa lisääntynyt ja ondansetronin pitoisuus veressä laskenut.

*Tramadoli:* Suppeat tutkimukset ovat osoittaneet, että ondansetroni voi heikentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat saada lapsia:

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on harkittava ehkäisyä.

##### Raskaus:

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasiaalisia epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1.03–1.48)).

Saataavilla olevat sydämen epämuodostumia koskevat epidemiologiset tutkimukset osoittavat keskenään ristiriitaisia tuloksia.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

#### Imetys:

Kokeet osoittavat, että ondansetroni siirtyy imettävillä eläimillä maitoon. (ks. kappale 5.3) Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ondansetron Hameln 2 mg/ml injektionesteellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutusten yleisyys:

Hyvin yleinen:  $\geq 1/10$ ;

Yleinen:  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ;

Melko harvinainen:  $\geq 1/1\ 000$  -  $< 1/100$ ;

Harvinainen:  $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1\ 000$ ;

Hyvin harvinainen:  $< 1/10\ 000$

Tuntematon: ei voida määrittää käytettävissä olevan tiedon perusteella

#### Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Välittömät yliherkkyysoireet, joissakin tapauksissa vakavia, mukaan lukien anafylaksia. Anafylaksia saattaa johtaa kuolemaan. Yliherkkyysoireitä on todettu myös potilailla, jotka olivat herkkiä muille selektiivisille 5-HT<sub>3</sub>-antagonisteille.

#### Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Harvinaiset: Tahattomia liikehäiriöitä muistuttavia oireita, kuten ekstrapyramidaalioireita, esim. okylogyyrisiä kriisejä/dystonisia reaktioita ja dyskinesiaa ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia ja kohtauksia (esim. epileptisiä kouristuksia) on harvoin raportoitu, vaikka näiden vaikutusten ei voida katsoa johtuvan mistään tunnetusta farmakologisesta mekanismista, joka perustuisi ondansetronin vaikutukseen.

Harvinainen: Huimaus nopean laskimonsisäisen annon aikana.

Hyvin harvinainen: Depressio

#### Silmät

Harvinainen: Ohimenevät näköhäiriöt (esim. sumentunut näkö) nopean laskimonsisäisen annostuksen aikana.

**Hyvin harvinainen: Joissain tapauksissa on raportoitu ohimenevää sokeutta potilailla, jotka ovat saaneet solunsalpaajahoitoa, mukaan luettuna sisplatiini. Useimmissa raportoiduissa tapauksessa tilanne oli ohi 20 minuutin sisällä. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.**

#### Sydän

Melko harvinainen: Rintakipu, johon saattaa liittyä ST-tason laskua, rytmihäiriöt ja bradykardia. Yksittäisissä tapauksissa voivat rintakipu ja sydämen rytmihäiriöt johtaa kuolemaan.

Harvinainen: EKG:n tilapäisiä muutoksia, QT-ajan pitenemistä, (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia)

#### Verisuonisto

Yleinen: Punoitus ja kuumotus.

Melko harvinainen: Hypotensio.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Nikotus.

### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa ja aiheuttavan joillakin potilailla ummetusta.

### Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Yksittäisiä oireettomia maksan entsyymiarvojen nousuja on silloin tällöin todettu potilailla, jotka saavat solunsalpaajahoidoa sisplatiinilla.

### Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: Yksittäisiä yliherkkyysoireita injektiokohdassa (esim. ihottumaa, urtikariaa, kutinaa) saattaa esiintyä. Joskus ne leviävät pitkin laskimoa, johon lääke on annosteltu.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Paikallinen reaktio injektio paikassa.

### Pediatriset potilaat

Lapsilla ja nuorilla haittatapahtumaprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla.

## **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Tiedot ondansetronin yliannostuksesta ovat vähäiset, mutta muutama potilas on saanut yliannostuksen. Useimmissa tapauksissa oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8) Raportoituja oireita olivat näköhäiriöt, vakava ummetus, hypotensio ja vasovagaalikohtaus, johon liittyi toisen asteen ohimenevä AV-katkos. Kaikissa tapauksissa tapahtumat olivat ohimeneviä. Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti. EKG-seurainta suositellaan yliannostustapauksissa.

Ondansetronille ei ole spesifistä antidootia. Sen vuoksi tapauksissa, joissa epäillään ondansetronin yliannostusta, potilaille tulisi antaa sopivaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta. Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta.

### Pediatriset potilaat

12 kk:n - 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla on raportoitu tahattoman, suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen (arvioitu annos yli 4 mg/kg) pediatria potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**



## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniini(5HT<sub>3</sub>)antagonistit.  
ATC-koodi A04AA01

Ondansetroni on tehokas, hyvin selektiivinen 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonisti.

Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa. Solunsalpaajat ja sädehoito voivat aiheuttaa 5HT:n vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5HT<sub>3</sub>-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5HT:n vapautumista area postremassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla, ja tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Ondansetronin vaikutus solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonismille sekä perifeerisissä että sentraalisissa neuroneissa.

Vaikutustapaa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa ei tunneta, mutta se saattaa olla osittain vastaava solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuutta.

Ondansetronin merkitystä opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole selvitetty.

QT-ajan pidentyminen

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetronia annettiin 8 mg ja 32 mg 15 minuutin kuluessa infuusiona laskimoon. Suurimmalla tutkitulla 32 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lähtötasokorjauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTc-aikoja, eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pitenemisiä. PR:n tai QRS:n kestossa ei havaittu merkittäviä muutoksia

Pediatriset potilaat:

### Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehokkuutta syöpähoitona käytetyn solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä arvioitiin kaksoissokkokokeessa 415 iältään 1–18-vuotiaan potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa (S3AB3006). Potilaille annettiin solunsalpaajahoidon yhteydessä ondansetronia joko 5mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisesti + 4 mg suun kautta 8-12 tunnin kuluessa tai 0,45 mg/kg laskimonsisäisesti + lumelääke 8-12 tunnin kuluessa. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat ondansetronia siirappina kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan, oksentelua ei esiintynyt lainkaan ensimmäisessä ryhmässä 49 prosentilla (5mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisesti + 4 mg suun kautta) ja toisessa 41 prosentilla (0,45 mg/kg laskimonsisäisesti + lumelääke suun kautta). Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat ondansetronia siirappina kahdesti päivässä kolmen päivän ajan.

438 iältään 1–17-vuotiaalla potilaalla suoritettu lumekontrolloitu kaksoissokkokoe (S3AB4003) osoitti, että pahoinvointia ei esiintynyt päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan:

- 73 prosentilla potilaista, joille annettiin ondansetronia laskimonsisäisesti 5 mg/m<sup>2</sup>:n annoksena sekä 2-4 mg deksametasonia suun kautta
- 71 prosentilla potilaista, joille annettiin ondansetronia lääkesiirappina 8 mg:n annoksena sekä 2-4 mg deksametasonia suun kautta niinä päivinä, joina potilas sai solunsalpaajahoidoa.

Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia lääkesiirappina kahdesti päivässä kahden päivän ajan.

Ondantsetronin tehokkuutta lapsilla tutkittiin 75 6-48 kuukauden ikäisellä lapsella avoimessa, ei-vertailevassa yksittäistutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n suuruista annosta ondansetronia laskimonsisäisesti, ensimmäisen 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ja seuraavat neljän ja kahdeksan tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen.

Pahoinvoinnin oireet pysyivät täydellisesti poissa 56 prosentilla potilaista.

Toinen avoin, ei-vertaileva yksittäistutkimus (S3A239) tutki ondansetronihoidon tehokkuutta, kun sitä annetaan 0,15 mg/kg:n annoksena laskimonsisäisesti ja sen jälkeen kaksi 4 mg:n annosta suun kautta alle 12-vuotiaille lapsille ja kaksi 8 mg:n annosta yli 12-vuotiaille lapsille (yhteensä 28 lasta).

Pahoinvoinnin oireet pysyivät täydellisesti poissa 42 prosentilla potilaista.

#### Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Kerta-annoksena annettavan ondansetronin tehokkuutta postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin 670 1-24 kuukauden ikäisellä lapsella (ikä tutkimuksen jälkeen  $\geq 44$  viikkoa, paino  $\geq 3$  kg) satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkokeeessä. Tutkimukseen osallistuneille tehtiin elektiivinen leikkaus yleisanestesiassa ja heidän fyysinen kuntonsa oli ASA-luokituksen mukaan  $\leq$  III. Ondansetroni annettiin 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena viiden minuutin kuluessa anestesian induktiosta. 24 tunnin tarkkailujakson aikana oksentelukohtauksen saaneiden potilaiden osuus oli suurempi lumelääkettä saaneiden potilaiden kuin ondansetronia saaneiden potilaiden keskuudessa (28 % vs. 11 %,  $p < 0,0001$ ).

Yleisanestesiassa olevilla 1469, iältään 2–12-vuotiailla lapsipotilailla (pojilla ja tytöillä) suoritettiin neljä lumekontrolloitua kaksoissokkokeetta. Potilaille annettiin satunnaisesti joko yksi annos ondansetronia laskimonsisäisesti (0,1 mg/kg 40 kg tai vähemmän painaville potilaille ja 4 mg yli 40 kg painaville potilaille; potilaiden määrä = 735) tai lumelääkettä (potilaiden lukumäärä = 734). Lääkettä annettiin vähintään 30 sekunnin ajan välittömästi anestesian induktiota ennen tai sen jälkeen. Ondansetroni ehkäisi pahoinvointia ja oksentelua huomattavasti lumelääkettä tehokkaammin.

Taulukko 3: Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilailla hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Lopputulos	Ondansetroni %	Lumelääke %	p arvo
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	Ei oksentelua	60	47	0,004

CR = ei pahoinvointikohtauksia, ei varalääkkeen tarvetta eikä tutkimuksesta vetäytymistä

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Toistuvasti annosteltuna ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu.

Plasmapitoisuuden ja antiemeettisen vaikutuksen välillä ei ole todettu suoraa yhteyttä.

#### Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen ondansetroni imeytyy passiivisesti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta ja käy läpi ensikierron metabolian (biologinen hyötyosuus on noin 60 %). Huippupitoisuudet plasmassa (n. 30 ng/ml) saavutetaan n. 1,5 tuntia 8 mg:n annoksen jälkeen. Yli 8 mg:n annoksilla ondansetronin systeeminen altistus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. Tämä voi viitata ensikierron metabolian heikkenemiseen suurilla oraalilla annoksilla. Oraalisen annostelun jälkeen ruoka lisää hieman biologista hyötyosuutta, mutta antasidit eivät vaikuta siihen.

Laskimoon yli 5 minuutin kestoisena infuusiona annetun 4 mg:n ondansetroniannoksen jälkeen plasman huippupitoisuus on noin 65 ng/ml. Kun ondansetronia annetaan lihakseen, plasman huippupitoisuus on noin 25 ng/ml ja se saavutetaan 10 minuutin kuluessa injektiosta.

#### Jakaantuminen

Ondansetronin jakaantuminen on samanlainen sekä suun kautta, lihakseen (IM) ja laskimoon (IV) tapahtuneen annostelun jälkeen jolloin vakaan tilan jakaantumistilavuus on n. 140 l. Sekä lihakseen että laskimoon annettuna ondansetronin systeeminen altistus on ekvivalentti.

Ondansetroni ei sitoudu voimakkaasti proteiineihin (70-76%).

#### Metabolia

Ondansetroni poistuu verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksassa usean entsyymattaisen reitin kautta. CYP2D6-entsyymin puuttuminen (debrisokiinipolymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan.

#### Erittyminen

Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Terminaalinen puoliintumisaika on n. 3 tuntia.

#### Erityisryhmät

##### *Lapset ja nuoret (yhden kuukauden ikäisistä 17-vuotiaisiin)*

Leikkaukseen menevillä, 1 - 4 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla (lukumäärä=19) puhdistuma (painon merkitys huomioitu) oli 30 % hitaampi kuin 5 - 24 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla (lukumäärä=22), mutta verrattavissa iältään 3 - 12-vuotiailla potilailla mitattuun puhdistumaan. Puoliintumisaika 1 - 4 kuukauden ikäisillä potilailla oli keskimäärin 6,7 tuntia, 5 - 24 kuukauden ikäisillä ja 3 - 12-vuotiailla 2,9 tuntia. Erot ondansetronin farmakokineettisissä muuttujissa 1 - 4 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla selittyvät osaltaan vastasyntyneiden ja pikkulasten kehon suuremmalla prosentuaalisella vesimäärällä ja suuremmalla vesiliukoisten lääkkeiden kuten ondansetronin jakautumistilavuudella.

Iältään 3 - 12-vuotiailla lapsipotilailla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus yleisanestesiassa, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot pienenevät suhteessa aikuisilla saatuihin arvoihin. Molemmat muuttujat kasvoivat lineaarisessa suhteessa painoon ja ikään nähdessä aina kahteentoista ikävuoteen asti, jolloin arvot olivat lähellä nuorilla aikuisilla mitattuja arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus normalisoitiin kehon painon suhteen, näiden muuttujien arvot olivat samansuuntaiset eri ikäryhmien potilailla. Painoon perustuvan annostelun käyttö kompensoi ikäsidonniaisia muutoksia ja normalisoi tehokkaasti lapsipotilaiden systeemistä altistusta.

Populaatiofarmakokineettiset parametrit kerättiin 1–48 kuukauden ikäisiltä lapsilta, joille oli annettu, joka neljäs tunti, kolme laskimonsisäistä 0,15 mg/kg-suuruista ondansetroniannosta. Näiden tulosten perusteella kyseiset annokset johtaisivat vastaavaan systeemiseen altistukseen (AUC) kuin mitä vastaavia annoksia saaneilla, 5–24 kuukauden ikäisillä leikkauspotilailla, 4-18-vuotiailla syöpää sairastavilla lapsilla ja 3–12-vuotiailla pediatriassa leikkauspotilailla on havaittu.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 potilaalla (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia), iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen, sen jälkeen, kun heille oli annettu ondansetronia laskimonsisäisesti. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) ondansetronia suun kautta tai laskimonsisäisesti saaneilla lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla havaittuun altistukseen, lukuun ottamatta 1-4 kuukauden ikäisiä vauvoja. Jakautumistilavuus suhteutettiin ikään ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla, pikkulapsilla ja lapsilla. Puhdistuma suhteutettiin painoon, mutta ei ikään, lukuun ottamatta 1-4 kuukauden ikäisiä vauvoja. On vaikea sanoa, vaikuttiko myös ikä puhdistumaa pienentävästi 1-4 kuukauden ikäisillä vauvoilla vai johtuiko puhdistumassa havaittu hajonta yksinkertaisesti tutkittavien pienestä lukumäärästä tässä ikäryhmässä. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain yhden annoksen postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, pienentynyt puhdistuma ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä.

#### *Vanhuks*

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu lievää ikään liittyvää oraalisen hyötyosuuden (65 %) ja puoliintumisaajan (5 tuntia) kasvua.

*Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:*

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinin puhdistuma 15-60 ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus pienenevät, kun ondansetronia annettiin laskimonsisäisesti (IV), johtaen lievään, mutta kliinisesti merkityksettömään eliminaation puoliintumisaajan pidentymiseen (5.4 t). Vakavista munuaishäiriöistä kärsivillä potilailla, jotka tarvitsivat säännöllistä hemodialyysia (tutkimus dialyysien välillä) farmakokineettiset arvot pysyivät oleellisesti muuttumattomina, kun ondansetronia annettiin laskimonsisäisesti.

*Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:*

Annettaessa ondansetronia suun kautta, laskimoon tai lihakseen heikkenee ondansetronin systeeminen puhdistuma huomattavasti vakavista maksahäiriöistä kärsivillä potilailla, eliminaation puoliintumisaajan pidentyessä (15-32 tuntiin) ja oraalisen hyötyosuuden lähestyessä 100 prosenttia, johtuen heikentyneestä presysteemisestä metaboliasta.

*Sukupuolierot*

Ondansetronin farmakokinetiikassa todettiin sukupuoleen liittyviä eroja, mikä ilmeni siten, että naisilla imeytyminen oli suun kautta otetun annoksen jälkeen nopeampaa ja tehokkaampaa. Systeeminen puhdistuma oli vähäisempää ja jakautumistilavuus (painoon suhteutettu) pienempi.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot eivät osoita erityistä vaaraa ihmiselle tavanomaisten turvallisuutta, farmakologiaa, toistettujen annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella.

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät rotan maitoon, maito/plasmasuhteen ollessa 5.2.

Kloonatuilla ihmisen sydämen ionikanavilla tehdyssä tutkimuksessa on havaittu, että ondansetroni kykenee vaikuttamaan sydämen repolarisaatiovaiheeseen estämällä HERG kaliumkanavia. Tuloksen kliininen merkitys on vielä epävarma.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumsitraattidihydraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

Avaamattomana:

3 vuotta

Injektio:

Käytettävä välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

Infuusio:

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 25°C:n lämpötilassa kohdassa 6.6. mainittujen liuosten kanssa.

Mikrobiologisesti kannalta tuote on syytä käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja eikä liuosta normaalisti pidä säilyttää yli 24 tuntia +2 °C - +8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennetut liuokset on säilytettävä valolta suojattuna.

#### **6.4 Säilytys**

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)**

Tyyppi 1 Kirkas lasiampulli

2 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia/pakkaus

4 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia/pakkaus.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä (myös laimentamisen jälkeen). Jos liuos ei ole kirkas ja väritön tai se sisältää partikkeleita, älä käytä lääkettä.

Ylijäävä sisältö ja jätteet tulee hävittää paikallisia määräyksiä noudattaen.

Ondansetron 2 mg/ml voidaan laimentaa seuraavilla infuusionesteillä kohdassa 4.2 mainituille loppupitoisuuksille:

Natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %w/v)

glukoosiliuos 50 mg/ml (5 % w/v)

mannitoliliuos 100 mg/ml (10 % w/v)

Ringerin laktaattiliuos

Laimennetut liuokset tulee säilyttää valolta suojattuna.

Huomio:

Injektionestettä ei saa steriloida autoklaavissa!

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23138

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 Elokuu 2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07 Kesäkuu 2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.05.2020