

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Hexal 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää 2,494 mg ondansetronihydrokloridihydraattia vastaten 2 mg:aa ondansetronia. Yksi 2 ml ampulli sisältää 4 mg ja yksi 4 ml ampulli 8 mg ondansetronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
Kirkas ja väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu ≥ 6 kuukauden ikäisillä lapsilla ja postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito ≥ 1 kuukauden ikäisillä lapsilla.

4.2. Annostus ja antotapa

Ondansetronista on saatavana myös suun kautta tapahtuvaan, parenteraaliseen ja rektaaliseen annosteluun sopivia lääkemuotoja, jotka tuovat joustavuutta antoreitin valintaan ja annosteluun.

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV ja RINV)

Syöpähoitojen emetogeeninen vaikutus vaihtelee annosten sekä käytettyjen solunsalpaaja- ja sädehoitoyhdistelmien mukaisesti. Annostus valitaan emetogeenisen vaikutuksen vaikeusasteen perusteella.

Potilasryhmät – Aikuiset

Ondansetron Hexalin annosalve on 8–32 mg vuorokaudessa. Annos valitaan jäljempänä kuvattavalla tavalla.

Emetogeeninen solunsalpaajahoido ja sädehoito

Useimmille emetogeenistä solunsalpaajahoidoa tai sädehoitoa saaville potilaille annetaan 8 mg Ondansetron Hexalia hitaana (vähintään 30 sekunnin kestoisena) injektiona laskimoon tai injektiona lihakseen juuri ennen hoitoa, minkä jälkeen annetaan 8 mg suun kautta 12 tunnin välein.

Voimakkaasti emetogeeninen solunsalpaajahoito

Jos potilas saa voimakkaasti emetogeenistä solunsalpaajahoitoa, aloitusannoksena voidaan antaa enintään 16 mg ondansetronia laskimoon 15 minuuttia kestäväenä infuusiona. Laskimoon ei saa antaa yli 16 mg:n kerta-annoksia, sillä QT-ajan pitenemisen riski suurenee annosriippuvaisesti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

- 8 mg:n kerta-annos hitaana (vähintään 30 sekunnin kestoisena) injektiona laskimoon tai injektiona lihakseen juuri ennen solunsalpaajahoitoa.
- 8 mg:n annos hitaana (vähintään 30 sekunnin kestoisena) injektiona laskimoon tai injektiona lihakseen juuri ennen solunsalpaajahoitoa, minkä jälkeen annetaan kaksi 8 mg:n lisäannosta injektiona laskimoon (vähintään 30 sekunnin kuluessa) tai injektiona lihakseen 4 tunnin välein tai jatkuva infuusio 1 mg/h enintään 24 tunnin ajan.
- Suurin laskimoon annettava aloitusannos on 16 mg laimennettuna 50–100 ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta tai muuta sopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja annettuna vähintään 15 minuutin kestoisena infuusiona juuri ennen solunsalpaajahoitoa. Ondansetronin aloitusannoksen jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon (vähintään 30 sekuntia kestäväenä injektiona) tai lihakseen 4 tunnin välein.

Ondansetronin tehokkuutta voimakkaasti emetogeenisessä solunsalpaajahoidossa voidaan parantaa antamalla lisäksi 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen solunsalpaajahoitoa.

Viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisten 24 tunnin jälkeen suositellaan suun kautta tai rektaalisesti annettavaa hoitoa, jota jatketaan enintään 5 vuorokauden ajan hoitokuurin jälkeen. Suun kautta annettavan ondansetronin suositusannos on 8 mg kahdesti vuorokaudessa. Suun kautta tai rektaalisesti tapahtuvaan hoitoon on saatavilla muita markkinoilla olevia lääkevalmisteita.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV) lapsilla ja nuorilla (ikä 6 kk–17 v)
Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon käytettävä annos voidaan laskea kehon pinta-alan tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Lapsilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ondansetroni laimennettiin 25–50 ml:aan fysiologista suolaliuosta tai muuta sopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja annettiin vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Painon mukaan laskettu kokonaisvuorokausiannos on suurempi kuin kehon pinta-alan mukaan laskettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni-injektioneste laimennetaan 5 % glukoosiliuoksella tai 0,9 % NaCl-liuoksella tai muulla yhteensopivalla infuusionesteellä (ks. kohta 6.6) ja annetaan vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoa ondansetronin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoa ondansetronin käytöstä sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsilla.

Annostelu kehon pinta-alan mukaan:

Ondansetroni annetaan 5 mg/m² kerta-annoksena laskimoon juuri ennen solunsalpaajahoitoa. Laskimoon annettava kerta-annos ei saa olla yli 8 mg.

Suun kautta tapahtuva annostelu voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua, ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 vuorokauden ajan (ks. taulukko 1). Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää aikuisten annosta (32 mg).

Taulukko 1. Kehon pinta-alan mukainen annostelu solunsalpaajahoidon yhteydessä –lapset ja nuoret (ikä 6 kk–17 v)

Kehon pinta-ala	Päivä 1 ^(a, b)	Päivät 2–6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² laskimoon ja 2 mg siirappina 12 tunnin kuluttua	2 mg siirappina 12 tunnin välein
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² laskimoon ja 4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin kuluttua	4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein

a. Laskimoon annettava annos ei saa olla yli 8 mg.

b. Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää aikuisten annosta (32 mg).

Annostelu painon mukaan:

Painon mukaan laskettu kokonaisvuorokausiannos on suurempi kuin kehon pinta-alan mukaan laskettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni annetaan 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon juuri ennen solunsalpaajahoidoa. Laskimoon annettava kerta-annos ei saa olla yli 8 mg.

Laskimoon voidaan antaa kaksi lisäännosta 4 tunnin välein. Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää aikuisten annosta (32 mg). Suun kautta tapahtuva annostelu voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 vuorokauden ajan (ks. taulukko 2)..

Taulukko 2. Painon mukainen annostelu solunsalpaajahoidon yhteydessä –lapset ja nuoret (ikä 6 kk–17 v)

Paino	Päivä 1 ^(a, b)	Päivät 2–6 ^(b)
≤ 10 kg	Enintään kolme 0,15 mg/kg annosta 4 tunnin välein	2 mg siirappina 12 tunnin välein
> 10 kg	Enintään kolme 0,15 mg/kg annosta 4 tunnin välein	4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein

a. Laskimoon annettava annos ei saa olla yli 8 mg.

b. Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää aikuisten annosta (32 mg).

Potilasryhmät – Iäkkäät

65-74-vuotiaiden potilaiden hoidossa 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. Mahdollisessa toistuvassa annossa antovälin on oltava vähintään 4 tuntia. 65–74-vuotiaille potilaille aloitusannos laskimoon on 8 mg tai 16 mg ondansetronia 15 minuutin infuusiona. Tämän jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n annosta 15 minuutin infuusiona vähintään 4 tunnin välein.

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 lisäännosta laskimoon. Nämä annetaan 15 minuutin kestoisina infuusiona, ja infuusioiden välillä on oltava vähintään 4 tuntia (ks. kohta 5.2).

Potilasryhmät – Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

Potilasryhmät – Maksan vajaatoiminta

Ondansetronin puhdistuma pienenee ja puoliintumisaika seerumissa pitenee merkittävästi henkilöillä, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 8 mg.

Potilasryhmät – Potilaat, joilla on hidas sparteiini/debrisiiniaineenvaihdunta

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on hidas sparteiini/debrisiiniaineenvaihdunta. Siksi toistuva annostelu ei altista näitä potilaita lääkepitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaaliväestöstä. Vuorokausiannoksen tai annosvälin muuttaminen ei ole tarpeen.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu (PONV)

Potilasryhmät – Aikuiset

Ondansetron Hexalin suositusannos postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn on 4 mg:n kerta-annos injektiona lihakseen tai hitaana laskimoinjektiona anestesian induktion yhteydessä.

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

Pediatriiset potilaat

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu lapsilla ja nuorilla (ikä 1 kk–17 v)

Lapsipotilaille, joille tehdään leikkaus yleisanestesiassa, voidaan antaa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn 0,1 mg/kg kerta-annos (enimmäisannos 4 mg) ondansetronia hitaana (vähintään 30 sekuntia kestäväenä) laskimoinjektiona joko ennen anestesian induktiota, sen yhteydessä tai sen jälkeen.

Lapsipotilaiden postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon yleisanestesiassa tehdyn leikkauksen jälkeen voidaan antaa 0,1 mg/kg kerta-annos (enimmäisannos 4 mg) ondansetronia hitaana (vähintään 30 sekuntia kestäväenä) laskimoinjektiona.

Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole tietoa.

Potilasryhmät – Iäkkäät

Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon iäkkäillä potilailla on rajallisesti kokemusta, mutta solunsalpaajahoidoa saavat yli 65-vuotiaat potilaat sietävät ondansetronia hyvin.

Potilasryhmät – Munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

Potilasryhmät – Maksan vajaatoiminta

Ondansetronin puhdistuma pienenee ja puoliintumisaika seerumissa pitenee merkittävästi henkilöillä, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 8 mg.

Potilasryhmät – Potilaat, joilla on hidas sparteiini/debrisiiniaineenvaihdunta

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on hidas sparteiini/debrisiiniaineenvaihdunta. Siksi toistuva annostelu ei altista näitä potilaita lääkepitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaaliväestöstä. Vuorokausiannoksen tai annosvälin muuttaminen ei ole tarpeen.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille selektiivisille 5-HT₃ (serotoniini/5-hydroksitryptamiini) -reseptoriantagonisteille (esim. granisetroni, dolasetroni) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireita on ilmoitettu potilailla, joilla on esiintynyt yliherkkyysoireita muiden selektiivisten 5-HT₃-reseptoriantagonistien käytön yhteydessä. Hengityselimistön reaktiot tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin tulee kiinnittää erityistä huomiota, sillä ne voivat olla yliherkkyysoireiden esiasteita.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.2). Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakyardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-ajan pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, sydämen vajaatoiminta tai bradyarytmia, ja potilaat, jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Markkinoilletulon jälkeen on saatu ilmoituksia potilaista, joille kehittyi serotoniinioireyhtymä (mm. psyykkisen tilan muutokset, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden (mm. selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)) samanaikaisen käytön jälkeen. Jos ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden samanaikainen käyttö on kliinisesti aiheellista, potilaan vointia tulisi seurata asianmukaisesti.

Ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuolella, joten potilaita, joilla on merkkejä subakuutista suolitukoksesta, tulee seurata lääkkeenannon jälkeen.

Potilailla, joille tehdään kita- ja nielurisojen poistoleikkaus, pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ondansetronilla saattaa peittää piilevät verenvuodot. Siksi näitä potilaita tulee seurata huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

Ondansetron HEXAL sisältää natriumia. Injektionesteet (2 ml ja 4 ml ampullit) sisältävät natriumia alle 1 mmol (23 mg) eli käytännössä ei lainkaan.

Pediatriset potilaat

Lapsipotilaita, jotka saavat ondansetronia maksatoksisien solunsalpaajien kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajausten varalta.

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Kun annos lasketaan painon perusteella (mg/kg) ja kolme annosta annetaan 4 tunnin välein, kokonaisvuorokausiannos on suurempi kuin annettaessa yksi 5 mg/m² kerta-annos ja tämän jälkeen yksi annos suun kautta. Näiden kahden annosteluprotokollan tehoa ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Eri tutkimusten tietojen vertailu viittaa siihen, että teho on molemmissa tapauksissa samanlainen (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä siitä, että ondansetroni indusoisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkeaineiden metaboliaa. Spesifisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei ondansetronilla ole yhteisvaikutuksia alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, tramadolon, alfentaniilin, morfiinin, lidokaiinin, propofolin eikä tiopentaalin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P-450-entsyymien vaikutuksesta (CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2). Koska monet lääkeaineita metaboloivat entsyymit kykenevät metaboloimaan ondansetronia, entsyymien esto tai yhden entsyymin vaikutuksen heikentyminen (esim. geneettinen CYP2D6-puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyymeillä, jolloin ondansetronin kokonaispuhdistuma ja tarvittava annos eivät muutu merkittävästi.

Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa voi pidentää QT-aikaa entisestään. Ondansetronin ja sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinien kuten dokсорubisiin, daunorubisiin tai trastutsumabin), antibioottien (kuten erytromysiini tai ketokonatsolin), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaronin) tai beetasalpaajien (kuten atenololin tai timololin) samanaikainen käyttö voi suurentaa rytmihäiriöriskiä (ks. kohta 4.4).

Serotonergiset lääkkeet (mm. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)

Markkinoilletulon jälkeen on saatu ilmoituksia potilaista, joille kehittyi serotoniinioireyhtymä (mm. psyykkisen tilan muutokset, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden (mm. SSRI- ja SNRI-lääkkeet) samanaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Apomorfiini

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

Fenytoiini, karbamatsipiini ja rifampisiini

Suun kautta annettavan ondansetronin puhdistuma lisääntyi ja ondansetronin pitoisuudet veressä pienenevät potilailla, jotka saivat samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n indusoreja (fenytoini, karbamatsipiini ja rifampisiini).

Tramadoli

Pienistä tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että ondansetroni saattaa heikentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, 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 orofasiaalialisia 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

Tutkimukset ovat osoittaneet, että ondansetroni erittyy maitoon imettävillä eläimillä (ks. kohta 5.3). Siksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ondansetroni ei heikennä suorituskykyä psykomotorisissa tutkimuksissa eikä aiheuta sedaatiota. Haitallisia vaikutuksia näihin toimintoihin ei ole ennustettavissa ondansetronin farmakologian perusteella.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset luetellaan jäljempänä elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaisesti luokiteltuina. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset tapahtumat on yleensä määritetty kliinistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Reaktioiden esiintymistiheys lumeryhmässä on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä määritetty markkinoille tulon jälkeisten spontaanien raporttien perusteella.

Seuraavat arvioidut esiintymistiheydet perustuvat tavanomaisiin suositusannoksiin.

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä				Välittömät yliherkkyysoireet, jotka voivat joskus olla vaikeita, mukaan lukien anafylaksia.	
Hermosto	Päänsärky		Kouristuskohtaukset, liikehäiriöt (mm. ekstrapyramidaali-reaktiot, kuten dystoniset reaktiot, okulogyriset kriisit ja dyskinesia ¹)	Huimaus, kun valmistetta annetaan nopeasti laskimoon	
Silmät				Ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen) lähinnä annettaessa valmistetta laskimoon	Ohimenevä näön menetys, lähinnä annettaessa valmistetta laskimoon ²
Sydän			Rytmihäiriöt, rintakipu, johon voi liittyä ST-välin lasku, bradykardia	QTc-ajan pidentyminen (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia)	
Verisuonisto		Kuumotus tai kuumat aallot	Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hikka		
Ruoansulatuselimistö		Ummetus			
Maksa ja sappi			Oireeton maksan toimintakoearvojen nousu ³		
Iho ja ihonalainen kudος					Akillinen toksinen ihottuma, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Paikallisreaktiot injektiokohdassa			

1. Havaittiin ilman selvää näyttöä pitkäaikaisista kliinisistä seurauksista.
2. Valtaosa ilmoitetuista näönmenetystapauksista korjautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet solunsalpaajia, mm. sisplatiinia. Joidenkin ohimenevien näönmenetystapausten ilmoitettiin olleen kortikaalisia.
3. Näitä tapahtumia on havaittu yleisemmin potilailla, jotka saivat sisplatiinia sisältäviä solunsalpaajahoitoja.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusprofiilit olivat lapsilla ja nuorilla samankaltaiset kuin aikuisillakin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Ondansetronin yliannostuksesta on rajallisesti kokemusta. Useimmissa tapauksissa oireet muistuttivat suositusannoksia saaneilla potilailla aiemmin ilmoitettuja oireita (ks. kohta 4.8). Ilmoitettuja oireita olivat näköhäiriöt, vaikea ummetus, hypotensio ja vasovagaalinen episodi, johon liittyi ohimenevä toisen asteen eteis-kammiokatkos. Kaikissa tapauksissa oireet korjaantuivat täysin.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. EKG-seurantaa suositellaan yliannostustapauksissa.

Hoito

Ondansetronille ei ole spesifistä vastalääkettä, joten yliannostusta epäiltäessä tulee antaa sopivaa oireenmukaista tukihoidoa.

Oksetusjuuren käyttö ondansetroniyliannostuksen hoitoon ei ole suositeltavaa. Aineella ei todennäköisesti saada vastetta, sillä ondansetronilla on antiemeettinen vaikutus.

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, serotoniiniantagonistit
ATC-koodi: A 04 AA 01

Ondansetroni on voimakas ja hyvin selektiivinen 5-HT₃-reseptoriantagonisti.

Sen tarkkaa pahoinvointia ja oksentelua hillitsevää vaikutusmekanismia ei tunneta.

Solunsalpaajahoidossa käytettävät aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT:n vapautumista ohutsuolessa, mikä laukaisee oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosyitä 5-HT₃-reseptorien kautta. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien

hermosyiden aktivoituminen saattaa myös aiheuttaa 5-HT:n vapautumista area postremassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla, ja tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Siksi ondansetronin vaikutus sytotoksisen solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa johtuu todennäköisesti 5-HT₃-reseptoriantagonismista sekä ääreishermoston että keskushermoston neuroneissa.

Vaikutusmekanismeja postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa ei tunneta, mutta reitit voivat olla samoja kuin solunsalpaajien aiheuttamassa pahoinvoinnissa ja oksentelussa.

Vapaaehtoisilla tehdyssä farmakopsykologisessa tutkimuksessa ondansetronilla ei ole havaittu sedatiivista vaikutusta.

Ondansetroni ei vaikuta plasman prolaktiinipitoisuuksiin.

Ondansetronin roolia opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei vielä ole vahvistettu.

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

Kliiniset tutkimukset

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehoa syövän solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 415 potilaalla, joiden ikä oli 1–18 vuotta (S3AB3006). Solunsalpaajahoitopäivinä potilaat saivat joko 5 mg/m² ondansetronia laskimoon ja 8–12 tunnin kuluttua 4 mg ondansetronia suun kautta tai 0,45 mg/kg ondansetronia laskimoon ja 8–12 tunnin kuluttua lumelääkettä suun kautta. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia siirappina suun kautta kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan, oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m² laskimoon ja 4 mg ondansetronia suun kautta ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg laskimoon ja lumelääkettä suun kautta. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia siirappina suun kautta kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla, joiden ikä oli 1–17 vuotta, oksentelua ei esiintynyt päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan:

- 73 %:lla potilaista, jotka saivat 5 mg/m² ondansetronia laskimoon ja 2–4 mg deksametasonia suun kautta
- 71 %:lla potilaista, jotka saivat solunsalpaajahoitopäivinä suun kautta 8 mg ondansetronia (siirappina) ja 2–4 mg deksametasonia

Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia siirappina kahdesti vuorokaudessa 2 vuorokauden ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroja haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella, joiden ikä oli 6–48 kk, avoimessa, ei-vertailevassa yhden hoitoryhmän tutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon 30 min ennen solunsalpaajahoidon alkua ja 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 56 %:lla potilaista.

Toisessa avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitoryhmän tutkimuksessa (S3A239) tutkittiin laskimoon annetun 0,15 mg/kg:n ondansetroniannoksen ja sen jälkeen suun kautta annetun kahden ondansetroniannoksen tehoa (4 mg alle 12-vuotiaille lapsille ja 8 mg \geq 12-vuotiaille lapsille; lapsia kaikkiaan 28). Oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 42 %:lla potilaista.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

Ondansetronikerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella, joiden ikä oli 1–24 kk (ikä hedelmöityksestä \geq 44 viikkoa, paino \geq 3 kg).

Tutkimukseen otettiin potilaita, joille aiottiin tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa ja joiden ASA-luokka oli \leq III. Ondansetroni annettiin 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Niiden potilaiden osuus, jotka saivat vähintään yhden oksentelukohtauksen 24 tunnin arviointiaikana (ITT-populaatio), oli lumeryhmässä suurempi kuin ondansetroniryhmässä (28 % lumeryhmässä ja 11 % ondansetroniryhmässä, $p < 0,0001$).

Neljään lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen osallistui yhteensä 1 469 tyttöä ja poikaa (ikä 2–12 v), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko kerta-annos ondansetronia laskimoon (0,1 mg/kg, jos lapsi painoi enintään 40 kg, ja 4 mg, jos lapsi painoi yli 40 kg; potilasmäärä = 735) tai lumelääkettä (potilasmäärä = 734). Tutkimuslääke annettiin vähintään 30 sekunnin kuluessa, välittömästi ennen anestesian induktiota tai heti sen jälkeen. Ondansetroni esti pahoinvointia ja oksentelua merkitsevästi tehokkaammin kuin lume. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

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

Tutkimus	Päätetapahtuma	Ondansetroni, %	Lume, %	p-arvo
S3A380	täydellinen vaste	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	täydellinen vaste	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	täydellinen vaste	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	ei oksentelua	60	47	0,004

täydellinen vaste = ei oksentelua, varalääkkeen käyttöä eikä tutkimuksen lopettamista

5.2 Farmakokineetiikka

Suun kautta annettu ondansetroni imeytyy passiivisesti ja täydellisesti ruuansulatuskanavasta ja käy läpi ensikierron metabolian (biologinen hyötyosuus noin 60 %). Huippupitoisuudet plasmassa (noin 30 ng/ml) saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua 8 mg:n annoksen antamisesta. Yli 8 mg:n annoksilla systeemisen altistuksen kasvu on suhteellisesti suurempaa kuin annoksen kasvu. Tämä saattaa heijastaa ensikierron metabolian jonkinasteista vähenemistä suuremmilla oraalilla annoksilla. Kun lääke annetaan suun kautta, ruoka lisää ondansetronin biologista hyötyosuutta hieman. Antasidit eivät vaikuta biologiseen hyötyosuuteen. Terveillä vanhuksilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lievää iästä johtuvaa nousua sekä ondansetronin oraaliosassa biologisessa hyötyosuudessa (65 %) että puoliintumisajassa (5 tuntia), mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Ondansetronin farmakokineetiikassa

on todettu eroja sukupuolten välillä, sillä naisilla suun kautta annettu ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmissa määrin, ja systeeminen puhdistuma ja jakautumistilavuus (mukautettu painon perusteella) ovat pienemmät.

Ondansetronin farmakokinetiikka on samankaltainen riippumatta siitä, annetaanko lääke suun kautta, lihakseen (i.m.) vai laskimoon (i.v.). Terminaalinen puoliintumisaika on noin 3 tuntia ja vakaan tilan jakautumistilavuus noin 140 l. Systeeminen altistus on sama riippumatta siitä, annetaanko ondansetroni lihakseen vai laskimoon.

Kun ondansetronia annetaan 4 mg viiden minuutin laskimoinfuusiona, huippupitoisuudet plasmassa ovat noin 65 ng/ml. Kun ondansetroni annetaan lihakseen, huippupitoisuudet plasmassa (noin 25 ng/ml) saavutetaan 10 minuutin sisällä injektion antamisesta.

Ondansetroni ei sitoudu proteiineihin suuressa määrin (70–76 %). Plasman lääkeainepitoisuuden ja antiemeettisen vaikutuksen välistä suoraa yhteyttä ei ole vahvistettu. Ondansetroni poistuu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa maksametabolian välityksellä useiden entsyymireittien kautta. Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. CYP2D6-entsyymin puuttuminen (debrisiokiinipolymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu toistuvassa annostelussa.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat (ikä 1 kk–17 v)

1–4 kk ikäisillä lapsipotilailla (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, painoon suhteutettu puhdistuma oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kk ikäisillä lapsilla (n = 22), mutta verrattavissa 3–12-vuotiaisiin potilaisiin. 1–4 kk ikäisillä lapsilla puoliintumisaika oli keskimäärin 6,7 tuntia ja 5–24 kk ja 3–12 v ikäisillä 2,9 tuntia. Lääkkeen erilainen farmakokinetiikka 1–4 kk ikäisillä lapsilla johtuu osittain siitä, että vastasyntyneillä ja imeväisillä suurempi prosenttiosuus painosta on vettä ja vesiliukoisten lääkkeiden kuten ondansetronin jakautumistilavuus on suurempi.

3–12-vuotiailla lapsipotilailla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus yleisanestesiassa, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät kuin aikuispotilailla. Molemmat parametrit suurenevät lineaarisesti painon myötä ja lähestyivät 12 vuoden ikään mennessä nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin painoon, nämä arvot olivat eri ikäryhmissä samanlaiset. Painoon perustuva annostus kompensoi ikään liittyvät muutokset ja normalisoi lapsipotilaiden systeemisen altistuksen tehokkaasti.

Populaatiofarmakokineettiseen analyysiin osallistui 428 henkilöä (syöpäpotilaita, leikkauspotilaita ja terveitä vapaaehtoisia, ikä 1 kk–44 v), joille annettiin ondansetronia laskimoon. Tulosten analyysin perusteella suun kautta tai laskimoon annetun ondansetronin systeeminen altistus (AUC) oli lapsilla ja nuorilla verrattavissa aikuisten altistukseen, 1–4 kk ikäisiä imeväisiä lukuun ottamatta. Jakautumistilavuus oli suhteessa ikään ja oli aikuisilla pienempi kuin imeväisillä ja lapsilla. Puhdistuma oli suhteessa painoon, mutta ei ikään, 1–4 kk ikäisiä imeväisiä lukuun ottamatta. On epäselvää, oliko 1–4 kk ikäisten imeväisten puhdistuma heidän ikänsä vuoksi tavallista pienempi vai oliko kyseessä pelkkä normaali yksilöllinen vaihtelu, sillä tämän ikäryhmän tutkimushenkilöitä oli vähän. Alle 6 kk ikäiset potilaat saavat vain kerta-annoksen ondansetronia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, joten pienemmällä puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma 15–60 ml/min) sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus pienenevät, kun ondansetroni annetaan laskimoon. Tällöin eliminaation puoliintumisaika pitenee lievästi (5,4 h), mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Tutkimuksessa, johon osallistui vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia ja säännöllistä hemodialyysyä tarvitsevia potilaita (tutkittu dialyysikertojen välillä), ondansetronin farmakokinetiikka ei juurikaan muuttunut, kun lääke annettiin laskimoon.

Iäkkäät

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla tehdyissä vaiheen I varhaisvaiheen tutkimuksissa havaittiin vähäistä ikään liittyvää puhdistuman vähenemistä sekä pidentynyt ondansetronin puoliintumisaika. Koska tutkittavien välillä esiintyi kuitenkin suurta vaihtelua, nuorten (< 65-vuotiaiden) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaiden) tutkittavien farmakokineettisissä parametreissa oli huomattavaa päällekkäisyyttä, eikä solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua koskevissa kliinisissä tutkimuksissa mukana olleiden nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden välillä kokonaisuudessaan todettu turvallisuutta ja tehoa koskevia eroja, jotka tukisivat erilaista annostussuositusta iäkkäille.

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistus-vasteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-arvoon on ennustettavasti suurempi ≥ 75-vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilaille on erityiset i.v.-annostusohjeet (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kun vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan ondansetronia suun kautta, laskimoon tai lihakseen, systeeminen puhdistuma pienenee huomattavasti, eliminaation puoliintumisaika pitenee (15–32 h) ja oraalinen biologinen hyötyosuus on lähes 100 % presysteemisen metabolian vähenemisen takia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot tavanomaisista turvallisuusfarmakologisista tutkimuksista, toistuvaisannostutkimuksista sekä genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksista eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille.

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät maitoon rotalla, ja maito/plasmasuhde on 5,2.

Kloonatuilla ihmisen sydämen ionikanavilla tehty tutkimus on osoittanut, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla HERG-kaliumkanavia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumsitraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ondansetron Hexal -injektionestettä ei saa antaa samassa ruiskussa eikä samassa tiputuksessa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

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

6.3 Kesto aika

Avaamattomana: 5 vuotta

Injektio

Tämä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen.

Infuusio

Tämän lääkevalmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on 28 vuorokautta, kun se laimennetaan kohdassa 6.6 luetelluilla infuusionesteillä ja säilytetään huoneenlämmössä tai jääkaapissa. Mikrobiologisesti kannalta tämä lääkevalmiste tulee käyttää välittömästi laimennuksen jälkeen. Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, mutta ne ovat yleensä enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa mikäli laimennus ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä ampullit ulkopakkauksessa.
Säilytys laimennuksen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyyppin I kirkkaasta lasista valmistetut ampullit pahvipakkauksessa.

Pakkauskoot: 1 x 2 ml, 5 x 2 ml ja 50 (10 x 5) x 2 ml
1 x 4 ml, 5 x 4 ml ja 50 (10 x 5) x 4 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Ondansetron Hexal -injektioneste tulee tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä (ja laimennuksen jälkeen). Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää.

Ondansetroni-injektioneste voidaan lisätä seuraaviin infuusionesteisiin:
0,9 % NaCl-liuos (fysiologinen suolaliuos), 5 % glukoosiliuos, Ringerin liuos ja 10 % mannitoliliuos.
Sekä lasipakkaukset että polyeteeni-infuusiopussit sopivat laimennukseen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17435

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 06.11.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.09.2019