

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Natriumoksibaatti Kalceks 500 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 500 mg natriumoksibaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 2,25 g:n annos sisältää 0,41 g natriumia (ks. Kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Narkolepsia-katapleksian hoito aikuisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan ja sitä jatketaan lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta unihäiriöiden hoidosta.

Annostus

Suosittelava aloitusannos on 4,5 g/vrk natriumoksibaattia jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (2,25 g/annos). Annos titrataan tehokkuuden ja siedettävyyden perusteella (ks. Kohta 4.4) sopivaksi mutta enintään tasolle 9 g/vrk (jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen 4,5 g/annos) aina lisäten tai vähentäen annosta 1,5 g kerrallaan/vrk (0,75 g/annos). Annosta ei tulisi muuttaa useammin kuin kerran 1-2 viikossa. Annosta 9 g/vrk ei saa ylittää, sillä vakavia oireita voi esiintyä annoksella 18 g/vrk tai sitä suuremmilla annoksilla (ks. Kohta 4.4).

4,5 g:n kerta-annoksia ei saa antaa potilaalle, paitsi jos potilaan annos on aikaisemmin titrattu tälle annostasolle.

Jos natriumoksibaattia ja valproaattia käytetään samanaikaisesti (ks. Kohta 4.5), suositellaan natriumoksibaattiannoksen vähentämistä 20 %:lla. Natriumoksibaatin suositeltava aloitusannos samanaikaisessa annossa valproaatin kanssa on 3,6 grammaa/vrk suun kautta, jaettuna kahteen yhtä suureen noin 1,8 gramman annokseen. Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava ja annosta muutettava havaintojen mukaan (ks. Kohta 4.4).

Hoidon lopettaminen

Natriumoksibaattihoidon lopettamiseen liittyviä oireita ei ole arvioitu systemaattisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. Kohta 4.4).

Jos potilas lopettaa lääkevalmisteen ottamisen useammaksi kuin 14 peräkkäiseksi päiväksi, titraus tulee aloittaa uudelleen pienimmästä annoksesta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita tulee seurata huolellisesti natriumoksaabaattihoidon aikana motoristen ja/tai kognitiivisten toimintojen heikkenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannos tulee puolittaa kaikille maksan vajaatoimintapotilaille, ja potilaan vastetta annoksen muuttamiseen on seurattava huolellisesti (ks. kohtat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kaikkien munuaisten vajaatoimintapotilaiden tulee harkita natriumin saannin vähentämistä (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Natriumoksaabaatin turvallisuutta ja tehoa 0-18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Natriumoksaabaatti otetaan suun kautta nukkumaan mentäessä sekä jälleen 2,5-4 tunnin kuluttua. Molemmat natriumoksaabaatti-annokset suositellaan valmistettavaksi samaan aikaan nukkumaan mentäessä. Natriumoksaabaatti Kalceks-liuoksen mukana toimitetaan mittaruisku ja kaksi 90 ml:n annosmittaa, jossa on lapsiturvallinen suljin. Jokainen Natriumoksaabaatti Kalceks-annos on annosteltava annosmittaan ja laimennettava 60 ml:lla vettä ennen lääkkeen ottamista.

Koska ruoka pienentää natriumoksaabaatin biologista hyötyosuutta merkittävästi, potilaiden tulisi syödä ainakin useita (2-3) tunteja ennen nukkumaan menoa ja ensimmäisen natriumoksaabaatti-annoksen ottamista. Potilaiden tulisi aina huomioida, että aterioiden ja lääkkeenoton välinen aika on mahdollisimman sama. Annokset on otettava 24 tunnin kuluessa valmistamisesta tai muussa tapauksessa hävitettävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vakava masennus.

Potilaat, joilla on suksinaattisemiaaldehydidehydrogenaasin puutos.

Potilaat, jotka käyttävät opioideja tai barbituraatteja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Natriumoksaabaatti Kalceks voi aiheuttaa hengityslamaa

Hengitys- ja keskushermostolama

Natriumoksaabaatti voi aiheuttaa myös hengityslamaa. Hengityskatkoja ja hengityslamaa on esiintynyt paastoavilla terveillä koehenkilöillä, kun heille on annettu kerta-annoksena 4,5 g (kaksi kertaa suositeltu aloitusannos). Potilailta tulee kysyä keskushermosto- tai hengityslaman merkkien esiintymisestä. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on jokin hengitysteiden sairaus. Suuremman uniapneariskin takia potilaita, joiden painoindeksi on $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, on seurattava tarkoin natriumoksaabaattihoidon aikana.

Noin 80 % potilaista, jotka saivat natriumoksaabaattia kliinisissä tutkimuksissa, käyttivät samanaikaisesti keskushermostostimulantteja. Ei tiedetä, vaikuttiko tämä hengitykseen yöllä. Ennen kuin natriumoksaabaattiannosta suurennetaan (ks. kohta 4.2) lääkärin tulee muistaa, että jopa 50 %:lla narkolepsiapotilaista esiintyy uniapneaa.

- *Bentsodiatsepiinit*
Bentsodiatsepiinien ja natriumoksibaatin samanaikainen käyttö voi suurentaa hengityslaman riskiä, joten yhteiskäyttöä on vältettävä.
- *Alkoholi ja keskushermoston toimintaa lamaavat lääkkeet*
Alkoholin tai jonkin keskushermoston toimintaa lamaavan lääkeaineen yhteiskäyttö natriumoksibaatin kanssa voi voimistaa natriumoksibaatin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta ja suurentaa hengityslaman riskiä. Siksi potilaita on varoitettava, ettei alkoholia ja natriumoksibaattia saa käyttää samanaikaisesti.
- *Gammahydroksibutyraatti (GHB) -dehydrogenaasin estäjät*
Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti valproaattia tai jotakin muuta GHB-dehydrogenaasin estäjää, koska farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on havaittu natriumoksibaatin ja valproaatin yhteisannossa (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, on harkittava annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2). Lisäksi potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava tarkoin ja annosta muutettava näiden mukaan.
- *Topiramaatti*
Natriumoksibaatin ja topiramaatin yhteisannon jälkeen on havaittu kliinisesti koomaa ja GHB-pitoisuuden suurenemista plasmassa. Siksi potilasta on varoitettava olemaan käyttämästä topiramaattia yhdessä natriumoksibaatin kanssa (ks. kohta 4.5).

Väärinkäytön riski ja riippuvuus

Natriumoksibaatti eli gammahydroksibutyraatin (GHB) natriumsuola on keskushermostoon lamaavasti vaikuttava aine, johon liittyy hyvin tunnettu väärinkäytön riski. Lääkärin tulee selvittää ennen hoidon aloittamista, onko potilaalla esiintynyt aiemmin lääkkeiden väärinkäyttöä tai onko hänellä taipumusta siihen. Potilaita on seurattava rutiiniluonteisesti, ja jos väärinkäyttöä epäillään, on natriumoksibaattihoito lopetettava.

GHB:n laittoman käytön yhteydessä, kun GHB:tä on otettu usein ja toistuvasti ja annokset ovat olleet terapeuttisia annoksia suurempia (18-250 g/vrk), on raportoitu riippuvuutta. Riippuvuuden kehittymisestä ei ole selkeää näyttöä kun natriumoksibaattia käytetään terapeuttisina annoksina, mutta tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Potilaat, joilla on porfyria

Natriumoksibaattia ei katsota turvalliseksi potilaille, joilla on porfyria, koska sen on osoitettu olevan porfyrogeeninen eläimillä ja *in vitro* -järjestelmissä.

Neuropsykiatriset tapahtumat

Potilailla voi esiintyä sekavuutta natriumoksibaattihoiton aikana. Tällöin potilas on tutkittava huolellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä tulee harkita tapauskohtaisesti. Muita neuropsykiatrisia tapahtumia ovat esim. ahdistuneisuus, psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot ja kiihtymys. Natriumoksibaattihoiton aikana esiintyvät ajatushäiriöt, mukaan lukien ajatukset väkivallanteoista (myös muita kohtaan), ja/tai poikkeava käyttäytyminen vaativat välitöntä ja huolellista arviointia.

Natriumoksibaattihoiton aikana kehittyvä masennus vaatii välitöntä ja huolellista arviointia. Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt masennusta ja/tai itsemurhayrityksiä, on seurattava erityisen tarkasti natriumoksibaattihoiton aikana kehittyvien masennusoireiden varalta. Natriumoksibaatti-valmistetta ei saa käyttää potilaalle, jolla on vakava masennus (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla esiintyy natriumoksibaattihoiton aikana virtsa- tai ulosteinkontinenssia, lääkärin tulee harkita tutkimuksia muiden aiheuttajien poissulkemiseksi.

Unissakävelyä on ilmoitettu potilailla, jotka saivat natriumoksibaattia kliinisissä tutkimuksissa. Ei tiedetä, ovatko nämä episodit kokonaan tai osittain todellista unissakävelyä (ei-REM-unen aikana esiintyvä parasomnia) vai jokin muu spesifinen lääketieteellinen häiriö. Loukkaantumisen tai itselle aiheutetun

vahingon riski on pidettävä mielessä, jos potilaalla esiintyy unissakävelyä. Siksi kaikki unissakävelytapaukset on arvioitava perusteellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä on harkittava.

Natriumin käyttö

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,41 g natriumia 2,25 g:n annosta kohti, mikä vastaa 20% WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Suurin päivittäinen annos vastaa 80% WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Tämä katsotaan suureksi natriummääräksi ja se tulisi ottaa erityisesti huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

Natriumin saannin vähentämistä tulisi harkita huolellisesti hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti tai munuaisten vajaatoiminta.

Iäkkäät potilaat

Natriumoksibaatin käytöstä iäkkäillä potilailla on hyvin vähän tietoa. Siksi iäkkäitä potilaita tulee seurata huolellisesti natriumoksibaattihoidon aikana motoristen ja/tai kognitiivisten toimintojen heikkenemisen varalta.

Epilepsiapotilaat

Natriumoksibaattia saaneilla potilailla on havaittu kouristuskohtauksia. Natriumoksibaatin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu epilepsiapotilailla, joten sen antamista näille potilaille ei suositella.

Hoidon lopettamisen vaikutukset ja vieroitusoireet

Natriumoksibaattihoidon lopettamiseen liittyviä oireita ei ole arvioitu systemaattisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Joillakin potilailla kataplexiakohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksibaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksibaatin terapeuttien annosten käytöstä narkolepsia/kataplexiapotilailla eivät ole antaneet selkeää näyttöä vieroitusoireista, mutta GHB-hoidon lopettamisen jälkeen on havaittu harvoin unettomuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, huimausta, unihäiriöitä, uneliaisuutta, hallusinaatioita ja psykoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natriumoksibaatin ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa natriumoksibaatin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tulee varoittaa alkoholijuomien ja natriumoksibaatin samanaikaisesta käytöstä.

Natriumoksibaattia ei pidä käyttää samanaikaisesti rauhoittavien unilääkkeiden eikä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa.

Rauhoittavat unilääkkeet

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (2,25 g:n kerta-annos), loratsepaamia (2 mg:n kerta-annos) ja tsolpideemitartraattia (5 mg:n kerta-annos). Natriumoksibaatin (2,25 g) ja loratsepaamin (2 mg) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin uneliaisuuden lisääntymistä. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta tsolpideemin kanssa ei ole arvioitu. Kun suureen, enintään 9 g/vrk:n natriumoksibaattiannokseen yhdistetään suuri unilääkeannos (suositellulla annosvälillä), ei voida poissulkea farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joihin liittyy keskushermostolaman ja/tai hengityslaman oireita (ks. kohta 4.3).

Tramadoli

Farmakokineettistä tai farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (2,25 g:n kerta-annos) ja tramadolia (100 mg:n kerta-annos). Kun suureen, enintään 9 g/vrk:n natriumoksibaattiannokseen yhdistetään suuri opioidiannos (suositellulla annosvälillä), ei voida poissulkea farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joihin liittyy keskushermostolaman ja/tai hengityslaman oireita (ks. kohta 4.3).

Masennuslääkkeet

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (2,25 g:n kerta-annos) ja masennuslääkkeisiin kuuluvia protriptyliinihydrokloridia (10 mg:n kerta-annos) ja duloksetiinia (60 mg vakaassa tilassa). Uneliaisuutta lisäävää vaikutusta ei havaittu vertailtaessa pelkän natriumoksibaatin kerta-annoksia (2,25 g) ja natriumoksibaatin (2,25 g) ja duloksetiinin (60 mg vakaassa tilassa) yhdistelmää. Masennuslääkkeitä on käytetty katapleksian hoidossa. Masennuslääkkeiden ja natriumoksibaatin mahdollista additiivista vaikutusta ei voida poissulkea. Haittavaikutukset ovat lisääntyneet, kun natriumoksibaattia ja trisyklisiä masennuslääkkeitä on annettu yhdessä.

Modafmiili

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (4,5 g:n kerta-annos) ja modafiniilia (200 mg:n kerta-annos). Natriumoksibaattia on annettu yhdessä keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa kliinisissä narkolepsiatutkimuksissa noin 80 %:lle potilaista. Tällaisen yhdistelmäkäytön vaikutusta yökäiseen hengitykseen ei tunneta.

Omepratsoli

Omepratsolin samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta natriumoksibaatin farmakokinetiikkaan. Natriumoksibaatin annosta ei siis tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään protonipumpun estäjiä.

Ibuprofeeni

Terveille aikuisille tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia natriumoksibaatin ja ibuprofeenin välillä.

Diklofenaakki

Terveille aikuisille tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia natriumoksibaatin ja diklofenaakin välillä. Psykometrisissä testeissä terveiden tutkittavien tarkkaavuus heikkeni vähemmän natriumoksibaatin ja diklofenaakin yhteisannossa kuin pelkkää natriumoksibaatiin annettaessa.

GHB-dehydrogenaasin estäjät

GHB-dehydrogenaasi metaboloii natriumoksibaattia, joten yhteiskäyttö tätä entsyymiä stimuloivien tai estävien lääkeaineiden (esim. valproaatin, fenytoiinin, etosuksimidin) kanssa voi aiheuttaa yhteisvaikutusten riskin (ks. kohta 4.4).

Natriumoksibaatin (6 g/vrk) ja valproaatin (1 250 mg/vrk) samanaikainen käyttö suurensi systeemistä altistusta natriumoksibaatille noin 25 % mutta ei muuttanut C_{max} -arvoa merkitsevästi. Mitään vaikutusta valproaatin farmakokinetiikkaan ei havaittu. Farmakodynaamiset vaikutukset, kuten kognitiivisen toiminnan heikkeneminen ja uneliaisuus, lisääntyivät enemmän käytettäessä natriumoksibaattia ja valproaattia samanaikaisesti kuin käytettäessä niitä yksinään. Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava ja annosta muutettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Topiramaatti

Farmakodynaamiset ja farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat mahdollisia natriumoksibaatin ja topiramaatin samanaikaisessa käytössä, sillä näitä lääkeaineita samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on havaittu kliinisesti koomaa ja plasman GHB-pitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.4).

In vitro -tutkimukset poolatuilla ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, ettei natriumoksibaatti estä merkitsevässä määrin ihmisen isoentsyymien toimintaa (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, mutta sikiökuolleisuutta havaittiin tutkimuksissa sekä rotilla että kaneilla (ks. kohta 5.3).

Natriumoksibaatille on altistunut ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana vain pieni määrä naisia, mutta tiedot näistä tapauksista osoittavat, että keskenmenon riski voi olla suurentunut. Toistaiseksi saatavilla ei ole muita merkityksellisiä epidemiologisia tuloksia. Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen ajalta on rajallisesti tietoa raskaana olevista potilaista. Näissä tapauksissa ei ole havaittu natriumoksibaatin aiheuttamia epämuodostumia tai toksisuutta sikiöllä/vastasyntyneellä. Natriumoksibaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Natriumoksibaatti ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Hoitoa saaneiden äitien rintaruokkimilla imeväisillä on havaittu unirytmien muutoksia, jotka saattavat olla yhteneväisiä natriumoksibaatin hermostovaikutusten kanssa. Natriumoksibaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa natriumoksibaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Tutkimuksissa, joissa uros- ja naarasrottien saama GHB-annos oli enintään 1 000 mg/kg/vrk, ei saatu näyttöä haitallisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Natriumoksibaatilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaiden ei tule tehdä toimia, jotka vaativat huomattavaa henkistä valppautta tai motorista koordinaatiota (esim. koneiden käyttö tai autolla ajaminen) vähintään 6 tuntiin natriumoksibaatin ottamisen jälkeen.

Kun potilas aloittaa natriumoksibaattihoidon, hänen tulee noudattaa äärimmäistä varovaisuutta ajaessaan autoa, käyttäessään raskaita koneita tai tehdessään mitä tahansa toimia, jotka voivat olla vaarallisia tai vaativat huomattavaa henkistä valppautta, kunnes hän tietää, vaikuttaako lääke häneen vielä seuraavana päivänäkin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyy 10-20 %:lla potilaista, ovat huimaus, pahoinvointi ja päänsärky. Vakavimmat haittavaikutukset ovat itsemurhayritys, psykoosi, hengityslama ja kouristus.

Natriumoksibaatin turvallisuus ja teho narkolepsiaoireiden hoidossa on osoitettu neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuspotilailla oli narkolepsiaan liittyvä katapleksia, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta, jossa katapleksia ei ollut mukaanottokriteeri. Natriumoksibaatin käyttöaihetta fibromyalgiassa on arvioitu kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä toisen vaiheen lumekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoissokkoutetutkimuksessa. Lisäksi ibuprofeenia, diklofenaakkia ja valproaattia on tutkittu terveillä tutkittavilla satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa ja ristikkäisasetelmin toteutetuissa lääke- lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa. Näiden tuloksista on yhteenveto kohdassa 4.5.

Kliinisten tutkimusten aikana ilmoitettujen haittavaikutusten lisäksi on ilmoitettu haittavaikutuksia valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Tällaisten haittavaikutusten esiintymistiheyttä hoidettavassa potilasryhmässä ei voida aina arvioida luotettavasti.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmittäin.

Esiintymisarvio: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($\geq 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Yleiset: nenän ja nielun tulehdus, sivuontelotulehdus.

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: yliherkkyys.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen.

Tuntematon: dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen.

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: masennus, katapleksia, ahdistuneisuus, epänormaalit unet, sekavuustila, desorientaatio, painajaiset, unissakävely, unihäiriöt, unettomuus, keskiyön unettomuus, hermostuneisuus.

Melko harvinaiset: itsemurhayritykset, psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot, epänormaalit ajatukset, agitaatio, nukahtamisvaikeudet.

Tuntematon: itsemurha-ajatukset, murha-ajatukset, aggressiivisuus, euforinen mieliala, uneen liittyvä syömishäiriö, paniikkikohtaus, mania / kaksisuuntainen mielialahäiriö, harhaluulo, bruksismi, ärtyneisyys ja libidon voimistuminen.

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus, päänsärky.

Yleiset: unihalvaus, uneliaisuus, vapina, tasapainohäiriö, keskittymisvaikeudet, tuntoaistin epäherkkyys, tuntoharhat, väsymys, makuhäiriö.

Melko harvinaiset: myoklonus, muistinmenetyks, levottomat jalat –oireyhtymä.

Tuntematon: kouristukset, tajunnanmenetyks, dyskinesia.

Silmät

Yleiset: näön hämärtyminen.

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: kierto huimaus.

Tuntematon: korvien soiminen.

Sydän

Yleiset: sydämentykytyks.

Verisuonisto

Yleiset: hypertensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: hengenahdistus, kuorsaus, nenän tukkoisuus.

Tuntematon: hengityslama, uniapnea.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi (pahoinvointia esiintyy enemmän naisilla kuin mieheillä).

Yleiset: oksentelu, ripuli, ylävatsakipu.

Melko harvinaiset: ulosteinkontinenssi.

Tuntematon: suun kuivuus.

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleiset: liikkahikoilu, ihottuma.

Tuntematon: nokkosihottuma, angioedeema, seborrea.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: nivelsärky, lihasnykäykset, selkäkipu.

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: yökastelu, virtsankarkailu.

Tuntematon: pollakisuria / virtsaamispakko, yövirtsaisuus.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: voimattomuus, väsymys, päihtynyt olo, perifeerinen edeema.

Tutkimukset

Yleiset: verenpaineen nousu, lahtuminen.

Vammat ja myrkytykset

Yleiset: kaatuminen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Joillakin potilailla katapleksiakohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksibaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksibaatin terapeuttisten annosten käytöstä narkolepsia/katapleksiapotilailla eivät ole antaneet selkeää näyttöä vieroitusoireista, mutta GHB-hoidon lopettamisen jälkeen on havaittu harvoin haittavaikutuksia, kuten unettomuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, huimausta, unihäiriöitä, uneliaisuutta, hallusinaatioita ja psykoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Natriumoksibaatin yliannostuksen merkeistä ja oireista on vähän tietoa. Useimmat tiedot on saatu gammahydroksibutyraatin (GHB) laittomasta käytöstä. Natriumoksibaatti on GHB:n natriumsuola. Terapeuttisen annosalueen ulkopuolella on havaittu vieroitusoireisiin liittyviä tapahtumia.

Oireet

Potilailla on esiintynyt eriasteista tajunnan tason laskua, joka voi vaihdella nopeasti sekavasta, kiihtyneestä ja aggressiivisesta tilasta ataksiaan ja koomaan. Oksentelua (myös tajunnan tason laskun yhteydessä), voimakasta hikoilua, päänsärkyä ja psykomotoristen toimintojen heikkenemistä voi esiintyä. Näön hämärtymistä on ilmoitettu. Syvenevää koomaa on havaittu suuremmilla annoksilla. Myoklonusta ja toonis-kloonisia kohtauksia on ilmoitettu. Hengitystiheyden ja hengityksen syvyyden heikkenemistä sekä hengenvaarallista, intubaatiota ja ventilaatiota vaativaa hengityslamaa on ilmoitettu. Cheyne-Stokesin hengitystä ja apneaa on havaittu. Bradykardiaa ja hypotermiaa voi esiintyä tajuttomuuden ja lihasten hypotonian yhteydessä, mutta jänne-refleksit pysyvät ennallaan. Atropiinin anto laskimoon on tehonnut bradykardiaan. Samanaikaisen NaCl-infuusion yhteydessä on raportoitu hypernatremiatapauksia, joihin on liittynyt metabolinen alkaloosi.

Hoito

Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos potilaan epäilleen ottaneen muitakin lääkkeitä. Tajunnan tason laskun yhteydessä voi esiintyä oksentelua, joten potilaan asettaminen asianmukaiseen asentoon (vasemmalle

kyljelleen) ja ilmatien varmistaminen intuboimalla voi olla tarpeen. Syvässä tajuttomuuden tilassa olevilla potilailla ei välttämättä ole nieluheijastetta, mutta tajuttomatkin potilaat saattavat vastustaa intubaatiota, joten nopeaa induktiota ilman sedaatiota tulee harkita.

Flumatseniili ei poista natriumoksibaatin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Naloksonin käytöstä GHB:n yliannostuksessa ei ole riittävästi tietoa, jotta sitä voitaisiin suositella. Hemodialyysia ja muita kehonulkoisia lääkkeenpoistomenetelmiä ei ole tutkittu natriumoksibaatin yliannostuksen yhteydessä. Näitä keinoja ei kuitenkaan suositella natriumoksibaatin nopean metaboloitumisen takia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; ATC-koodi: N07XX04.

Natriumoksibaatti on keskushermostoa lamaava aine, joka vähentää poikkeavaa päiväväsymystä ja katapleksiaa narkolepsiapotilailla sekä muuttaa unen rakennetta vähentämällä katkonaista yöunta. Natriumoksibaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta natriumoksibaatin katsotaan edistävän syvää unta (delta-aktiviteetti) ja vakaannuttavan yöunta. Ennen yöunta otettuna natriumoksibaatti lisää vaiheen 3 ja vaiheen 4 unta ja univiivettä sekä vähentää REM-vaiheiden (SOREMP) frekvenssiä. Vaikutukseen voi osallistua myös muita toistaiseksi tuntemattomia mekanismeja. Kliinisiä tutkimuksia koskevan tietokannan mukaan yli 80 % potilaista käytti samanaikaisesti stimulantteja.

Natriumoksibaatin tehokkuus narkolepsiaoireiden hoidossa on osoitettu neljässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 1, 2, 3 ja 4) narkolepsiapotilailla, joilla esiintyy katapleksiaa (ainoastaan tutkimuksessa 2 katapleksia ei ollut mukaanottokriteeri). Stimulanttien samanaikainen käyttö oli sallittua kaikissa tutkimuksissa (paitsi tutkimuksen 2 aktiivihoitovaiheessa); masennuslääkkeiden käyttö lopetettiin ennen aktiivihoidoa kaikissa muissa tutkimuksissa paitsi tutkimuksessa 2. Jokaisessa tutkimuksessa päivittäinen annos jaettiin kahteen yhtä suureen osaan annokseen. Ensimmäinen annos otettiin joka ilta nukkumaan mentäessä ja toinen annos otettiin 2,54 tuntia myöhemmin.

Taulukko 1 Tiivistelmä kliinisistä tutkimuksista, joissa natriumoksibaattia on käytetty narkolepsian hoitoon

Tutkimus	Primaarinen teho	N	Sekundaarinen teho	Kesto	Aktiivihoido ja annos (g/d)
Tutkimus 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Unen rakenne/ Katapleksia/Naps/FOSQ	8 viikkoa	Natriumoksibaatti 4,5-9
Tutkimus 2	EDS (MWT)	231	Unen rakenne/ESS/ CGIc/Naps	8 viikkoa	Natriumoksibaatti 6-9 Modafinil 200-600 mg
Tutkimus 3	Katapleksia	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 viikkoa	Natriumoksibaatti 3-9
Tutkimus 4	Katapleksia	55	Ei mitään	4 viikkoa	Natriumoksibaatti 3-9

EDS = poikkeava päiväväsytys (uneliaisuus); ESS = Epworthin uneliaisuusasteikko; MWT = hereillä pysymisestä; Naps = tahattomien päivänukahtelujen lukumäärä; CGIc = CGI-asteikon muutos; FOSQ = FOSQ-kyselyn tulos

Tutkimukseen 1 osallistui 246 narkolepsiapotilasta ja siihen sisältyi yhden viikon ylöspäin titraus jakso. Tehon ensisijaisina mittoina olivat muutos poikkeavassa päiväväsytymyksessä mitattuna Epworthin uneliaisuusasteikolla ja muutos potilaan narkolepsiaoireiden vaikea-asteisuudessa, jonka tutkija arvioi CGI-asteikon muutoksen avulla.

Taulukko 2 Yhteenveto Epworthin uneliaisuusasteikosta tutkimuksessa 1

Epworthin uneliaisuusasteikko (vaihteluväli 0–24)				
Annosryhmä [g/d (n)]	Lähtöarvo	Loppuarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Lumelääke (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	<0,001

Taulukko 3 Yhteenveto CGI-asteikon muutoksesta tutkimuksessa 1

CGI-asteikon muutos		
Annosryhmä [g/d (n)]	Hoitoon reagoivat* N (%)	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Lumelääke (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	<0,001
9 (55)	30 (54,4)	<0,001

* CGI:n tulokset analysoitiin määrittämällä hoitoon reagoiviksi ne potilaat, jotka parantuivat hyvin paljon tai paljon.

Tutkimuksessa 2 verrattiin suun kautta annettua natriumoksibaatin, modafiniilin ja natriumoksibaatin + modafiniilin tehoa lumelääkkeeseen poikkeavan päiväväsämyksen hoidossa narkolepsiassa. 8 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun ajanjakson aikana potilaat ottivat modafiniilia vakiintuneilla annoksillaan tai vastaavan määrän lumelääkettä. Natriumoksibaatin ja vastaavasti lumelääkkeen annos oli 6 g/päivä ensimmäisten 4 viikon ajan ja annos nostettiin 9 g/päivässä jäljellä oleviksi 4 viikoksi. Tehon ensisijainen mitta oli poikkeava päiväväsämys mitattuna objektiivisella vasteella hereillä pysymistestissä.

Taulukko 4 Yhteenveto hereillä pysymistestistä tutkimuksessa 2

TUTKIMUS 2				
Annosryhmä	Lähtöarvo	Loppuarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Loppuarvo verrattuna lumelääkkeeseen
Lumelääke (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoksibaatti (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafiniili (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoksibaatti + Modafiniili (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Tutkimukseen 3 osallistui 136 narkolepsiapotilasta, joilla oli keskivaikkea tai vaikea katapleksia (mediaani 21 katapleksia kohtausta viikossa) lähtötilanteessa. Ensisijainen tehon mitta tässä tutkimuksessa oli katapleksia kohtausten esiintymistiheys.

Taulukko 5 Yhteenveto tutkimuksen 3 lopputuloksista

Annostus	Tutkimus henkilöiden lukumäärä	Katapleksia kohtaukset		
		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen
Tutkimus 3				

				(p-arvo)
		Mediaani kohtauksia/viikko		
Lumelääke	33	20,5	-4	-
3,0 g/päivä	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/päivä	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/päivä	33	23,5	-16	0,0008

Tutkimukseen 4 osallistui 55 narkolepsiapotilasta, jotka olivat ottaneet avoimesti merkittävää natriumoksibaattia 7-44 kuukautta. Potilaat randomisoitiin jatkamaan hoitoa vakaalla annoksella natriumoksibaattia tai lumelääkettä. Tutkimus 4 suunniteltiin nimenomaan arvioimaan natriumoksibaatin tehon jatkuvuutta pitkäaikaisen käytön jälkeen. Tehon ensisijainen mitta tässä tutkimuksessa oli katapleksiakohtausten esiintymistiheys.

Taulukko 6 Yhteenveto tutkimuksen 4 lopputuloksista

Hoitoryhmä	Tutkimus henkilöiden lukumäärä	Katapleksiakohtaukset		
		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Tutkimus 4				
		Mediaani kohtauksia / kaksi viikkoa		
Lumelääke	29	4,0	21,0	-
Natriumoksibaatti	26	1,9	0	p < 0,001

Tutkimuksessa 4 vaste oli numeerisesti samanlainen potilaille, joita hoidettiin annoksilla 6–9 g/päivä, mutta vaikutusta ei havaittu potilailla, joita hoidettiin alle 6 g päivässä annoksilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Rasvapitoinen ruoka hidastaa ja heikentää imeytymistä. Natriumoksibaatti eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, ja sen puoliintumisaika on 0,5-1 tuntia. Natriumoksibaatin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen, ja aikaan verrattuna AUC-arvo suurenee 3,8-kertaiseksi kun annos suurenee 4,5 g:sta 9 g:aan. Toistuva annostelu ei muuta farmakokinetiikkaa.

Imeytyminen

Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti, ja sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 88 %. Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa (1. ja 2. huippupitoisuus) olivat 78 ja 142 mikrog/ml, kun 9 g:n vuorokausiannos jaettiin kahteen yhtä suureen annokseen ja annettiin neljän tunnin välein. Plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen keskimäärin kulunut aika (t_{max}) oli kahdeksassa farmakokineettisessä tutkimuksessa 0,5-2 tuntia. Annosta suurennettaessa suun kautta otetun natriumoksibaatin pitoisuudet plasmassa nousevat enemmän kuin suhteessa annokseen. Yli 4,5 g:n kerta-annoksia ei ole tutkittu. Natriumoksibaatin anto heti rasvapitoisen aterian jälkeen hidasti imeytymistä (keskimääräinen t_{max} suureni 0,75 tunnista 2,0 tuntiin) ja pienensi huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) keskimäärin 58 % sekä systeemistä altistusta (AUC) 37 %.

Jakautuminen

Natriumoksibaatti on hydrofiilinen yhdiste, jonka näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin 190–384 ml/kg. Kun natriumoksibaatin pitoisuus on 3-300 mikrog/ml, alle 1 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Eläintutkimusten perusteella natriumoksibaatti eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Trikarboksyylilihappokierron (Krebsin kierto) ja toissijaisesti beeta-oksidaation kautta muodostuu hiilidioksidia ja vettä. Pääasialliseen reittiin kuuluu sytosolinen NADP⁺-entsyymi GHB-dehydrogenaasi, joka katalysoi natriumoksibaatin konversiota suksinaattisemialdehydiksi, joka biotransformoituu meripihkahapoksi suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin vaikutuksesta. Meripihkahappo käy läpi Krebsin kierron, jossa se metaboloituu hiilidioksidiksi ja vedeksi. Toinen mitokondrion oksidoreduktaasientsyymi, transhydrogenaasi, katalysoi myös suksinaattisemialdehydin muodostusta alfa-ketoglutaratiin läsnä ollessa. Vaihtoehtoinen biotransformaatioreitti on beeta-oksidaatio 3,4-dihydroksibutyraatin vaikutuksesta asetyyli-CoA:ksi, joka käy myös läpi sitruunahappokierron ja muuttuu hiilidioksidiksi ja vedeksi. Aktiivisia metaboliitteja ei ole todettu.

In vitro -tutkimukset poolatuilla ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, ettei natriumoksibaatti estä merkittävässä määrin ihmisen isoentsyymien CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n, CYP2E1:n eikä CYP3A:n toimintaa pitoisuuteen 3 mM (378 mikrog/ml) asti. Nämä pitoisuudet ovat huomattavasti suurempia kuin terapeuttisilla annoksilla saavutettavat pitoisuudet.

Eliminaatio

Natriumoksibaatin puhdistuma koostuu lähes täysin biotransformaatiosta hiilidioksidiksi, joka eliminoituu hengitysilman kautta. Virtsassa on keskimäärin alle 5 % muuttumattomassa muodossa olevaa lääkeainetta 6-8 tuntia annostelun jälkeen. Erittyminen ulosteeseen on hyvin vähäistä.

Iäkkäät potilaat

Pienellä joukolla yli 65-vuotiaita potilaita natriumoksibaatin farmakokinetiikka oli sama kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Natriumoksibaatin farmakokinetiikkaa alle 18-vuotiailla lapsipotilailla ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten rooli natriumoksibaatin erittymisessä ei ole tärkeä, joten munuaisten toimintahäiriöpotilailla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Munuaisten toiminnalla ei oletettavasti ole vaikutusta natriumoksibaatin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Natriumoksibaatti käy läpi merkittävän presysteemisen metabolian (ensikierron metabolian maksassa). Suun kautta annetun 25 mg/kg:n kerta-annoksen jälkeen AUC-arvot olivat kirroosipotilailla kaksi kertaa suuremmat. Näennäinen oraalinen puhdistuma väheni terveiden aikuisten 9,1 ml/min/kg:sta tasolle 4,5 ml/min/kg luokan A potilailla (ei askitesta) ja tasolle 4,1 ml/min/kg luokan C potilailla (askites). Eliminaation puoliintumisaika oli luokan C ja luokan A maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla merkittävästi pidempi kuin verrokeilla ($t_{1/2}$ keskimäärin 59 min ja 32 min vs. 22 min). Natriumoksibaatin aloitusannos on puolitettava kaikilla potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ja vastetta annoslisäyksiin on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2).

Rotu

Rodun vaikutusta natriumoksibaatin metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Natriumoksibaatin jatkuva anto rotille (90 päivää ja 26 viikkoa) ja koirille (52 viikkoa) ei vaikuttanut merkittävästi niiden kliiniseen kemiaan eikä makro- ja mikropatologiaan. Kliiniset havainnot hoidon vaikutuksista liittyivät pääasiassa sedaatioon, vähentyneeseen ruoan kulutukseen ja sekundaarisiiin muutoksiin ruumiinpainossa, painonnousussa ja elinten painoissa. Suurin haitaton annos (NOEL) oli rotalla ja koiralla alhaisempi (~ 50 %) kuin ihmisillä. Natriumoksibaatti ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

Gammabutyrolaktonia (GBL), joka on GHB:n aihiolääke, testattiin vastaavilla altistumistasoilla kuin ihmisellä odotettu (1,21-1,64 kertaa). NTP luokitteli sen ei-karsinogeeniseksi rotilla ja mahdollisesti karsinogeeniseksi hiirillä johtuen feokromosytoomien määrän pienestä noususta. Tätä oli kyllä vaikea tulkita, koska kuolleisuus oli korkea suurta annosta saaneessa ryhmässä. Rotalla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu natriumoksibaatista johtuvia kasvaimia.

GHB:llä ei ollut vaikutusta rottien paritteluun, hedelmällisyyteen tai siemennesteen ominaisuuksiin eikä se ollut alkio- tai sikiötoksinen, kun GHB:n annos oli jopa 1 000 mg/kg/vrk (1,64 kertaa ihmisten altistumistaso laskettuna ei-raskaana olevilla eläimillä). Korkeaa annosta saaneilla eläimillä perinataalikuolleisuus kasvoi ja poikasten keskipaino pieneni imetysaikana. Näitä vaikutuksia kehitymiseen ei pystytty yhdistämään toksisuuteen äidille. Kaneilla havaittiin lievää sikiötoksisuutta.

Lääketutkimukset osoittavat, että GHB saa aikaan ainutlaatuisen ja tunnusmerkillisen stimuluksen, joka tietyllä tapaa on samanlainen kuin alkoholin, morfiinin ja tiettyjen GABA:n kaltaisten lääkeaineiden aiheuttama. Rotilla, hiirillä ja apinoilla tehtyjen itseannostelututkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Kuitenkin toleranssi GHB:lle sekä ristitoleranssi alkoholille ja baklofeenille on selvästi osoitettu jyrksijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Omenahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 40 vuorokautta.
Kun valmiste on laimennettu annosmittoihin, se on käytettävä 24 tunnin sisällä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

180 ml liuosta 200 ml:n meripihkanväriseissä PET-pullossa, jossa on lapsiturvallinen, peukaloinnin paljastava PP/HDPE-suljin EPE-tiivisteellä.
Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, pulloon painettavan LDPE-adapterin, asteikolla (asteikko 1,5-4,5 g) varustetun PP/HDPE-annostelupipetin ja kaksi PP-annosmittaa lapsiturvallisilla HDPE-kierrekorkeilla.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvia
Puh: +371 67083320
Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36401

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.09.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.06.2020