

# 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.

#### Erytispotilasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäitä potilaita tulee seurata huolellisesti natriumoksiabaattihoidon 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*

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

#### Antotapa

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

Koska ruoka pienentää natriumoksiabaatin biologista hyötyosuutta merkittävästi, potilaiden tulisi syödä ainakin useita (2-3) tunteja ennen nukkumaan menoa ja ensimmäisen natriumoksiabaatti-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 suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin puutos.

Potilaat, jotka käyttävät opioideja tai barbituraatteja.

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

#### **Natriumoksiabaatti Kalceks voi aiheuttaa hengityslamaa**

##### Hengitys- ja keskushermostolama

Natriumoksiabaatti 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 natriumoksiabaattihoidon aikana.

Noin 80 % potilaista, jotka saivat natriumoksiabaattia kliinisissä tutkimuksissa, käyttivät samanaikaisesti keskushermostostimulantteja. Ei tiedetä, vaikuttiko tämä hengitykseen yöllä. Ennen kuin natriumoksiabaattiannoista 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, lääkäriin 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 terapeuttisten 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 yöaikaiseen 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 He delmällisyys, 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, inihäiriöt, 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, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot

*Yleiset:* kaatuminen.

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Joillakin potilailla katapleksiakohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksibaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinistä 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan 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**

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 jännerefleksit 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-aktiiviteetti) ja vakaannuttavan yöunta. Ennen yöunta otettuna natriumoksibaatti lisää vaiheen 3 ja vaiheen 4 unta ja univivettä 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 aktiivihoitoa 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 2,5-4 tuntia myöhemmin.

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

Tutkimus	Primaarinen teho	N	Sekundaarinen teho	Kesto	Aktiivihoito 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 pysymistesti; 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 natriumoksiabaatin, modafiniilin ja natriumoksiabaatin + modafiniilin tehoa lumelääkkeeseen poikkeavan päiväväsäyksen hoidossa narkolepsiassa. 8 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun ajanjakson aikana potilaat ottivat modafiniilia vakiintuneilla annoksillaan tai vastaavan määrän lumelääkettä. Natriumoksiabaatin 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 päiväväsäyksen 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	-
Natriumoksiabaatti (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafiniili (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoksiabaatti + 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
----------	--------------------------------	------------------------

Tutkimus 3		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (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 merkittävä 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 katapleksia kohtausten esiintymistiheys.

**Taulukko 6 Yhteenveto tutkimuksen 4 lopputuloksista**

Hoitoryhmä	Tutkimus henkilöiden lukumäärä	Katapleksia kohtaukset		
		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 Farmakokineetiikka

Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Rasvapitoinen ruoka hidastaa ja heikentää imeytymistä. Natriumoksibaatti eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla, ja sen puoliintumisaika on 0,5-1 tuntia. Natriumoksibaatin farmakokineetiikka 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 farmakokineetiikkaa.

### 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 natriumoksaabaatti eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Trikarboksyylihappokierron (Krebsin kierto) ja toissijaisesti beeta-oksidaation kautta muodostuu hiilidioksidia ja vettä. Pääasialliseen reittiin kuuluu sytosolinen NADP<sup>+</sup>-entsyymi GHB-dehydrogenaasi, joka katalysoi natriumoksaabaatin 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 natriumoksaabaatti 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

Natriumoksaabaatin 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 natriumoksaabaatin farmakokinetiikka oli sama kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

### Pediatriset potilaat

Natriumoksaabaatin farmakokinetiikkaa alle 18-vuotiailla lapsipotilailla ei ole tutkittu.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

Natriumoksaabaatti 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 oraallinen 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). Natriumoksaabaatin aloitusannos on puolitettava kaikilla potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ja vastetta annoslisäyksiin on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2).

### Rotu

Rodun vaikutusta natriumoksaabaatin metaboliaan ei ole tutkittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Natriumoksaabaatin 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. Natriumoksaabaatti 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 natriumoksisibaatista 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.

Lääkettutkimukset 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**

5 vuotta  
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 90 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 meripihkanvärisessä 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 71E, 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  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.02.2024

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.02.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natriumoksibaatti Kalceks 500 mg/ml oral lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 500 mg natriumoxibat.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje 2,25 g dos innehåller 0,41 g natrium (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Klar till svagt opaliserande färglös till gulaktig lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av narkolepsi med kataplexi hos vuxna patienter.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av sömnstörningar.

#### Dosering

Rekommenderad startdos är 4,5 g/dag natriumoxibat uppdelad i två lika stora doser på 2,25 g/dos.

Dosen bör titreras tills effekt uppnås baserat på effektivitet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4) upp till maximalt 9 g/dag uppdelat i två lika stora doser på 4,5 g/dos. Detta genom att justera upp eller ned i dosökningar på 1,5 g/dag (dvs 0,75 g/dos). Minst en till två veckor rekommenderas mellan dosökningarna. Dosen på 9 g/dag får ej överskridas på grund av risken för allvarliga biverkningar vid doser på 18 g/dag eller däröver (se avsnitt 4.4).

Singeldoser på 4,5 g ska inte ges såvida patienten inte tidigare titrerats till denna dosnivå.

Vid samtidig behandling med natriumoxibat och valproat (se avsnitt 4.5) rekommenderas att dosen natriumoxibat minskas med 20 %. Rekommenderad startdos av natriumoxibat, vid samtidig behandling med valproat, är 3,6 g/dag, oralt administrerat som två lika stora doser om ungefär 1,8 g. Om samtidig behandling är befogad, ska patientens behandlingssvar och tolerans övervakas och dosen anpassas därefter (se avsnitt 4.4).

#### Utsättning av behandlingen

Effekter relaterade till utsättning av natriumoxibat har inte systematiskt utvärderats i kontrollerade kliniska prövningar (se avsnitt 4.4).

Om patienten upphör att ta läkemedlet under mer än 14 dagar i följd, ska titrering startas igen från den lägsta dosen.

## Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

Äldre patienter bör följas noggrant under behandling med natriumoxibat med avseende på nedsatt motorisk och/eller kognitiv funktion (se avsnitt 4.4).

### *Nedsatt leverfunktion*

Startdosen bör halveras till alla patienter med nedsatt leverfunktion och svar på dosökningar bör följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Alla patienter med nedsatt njurfunktion bör överväga att minska natriumintaget (se avsnitt 4.4).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för natriumoxibat har inte fastställts hos barn och ungdomar i åldern 0-18 år. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringsätt

Natriumoxibat ska intas oralt vid sänggåendet och igen 2,5 till 4 timmar senare. Det rekommenderas att båda doserna natriumoxibat förbereds samtidigt inför sänggåendet. Natriumoksibaatti Kalceks tillhandahålls tillsammans med en graderad doseringsspruta och två 90 ml doseringskoppar med barnskyddande lock. Varje uppmätt dos av Natriumoksibaatti Kalceks måste dispenserar i doseringskoppen och spädas ut med 60 ml vatten före intag. Eftersom mat signifikant minskar biotillgängligheten av natriumoxibat bör patienten ha ätit minst flera (2-3) timmar före intag av den första dosen natriumoxibat vid sänggåendet. Patienterna bör i fortsättningen försöka att uppnå samma tidskillnad mellan intag av dosen och måltider. Dosen ska intas inom 24 timmar efter beredning, annars ska den kasseras.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med egentlig depression.

Patienter med brist på succinylsemialdehyddehydrogenas.

Patienter under behandling med opioider eller barbiturater.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### **Natriumoksibaatti Kalceks har potential att inducera andningsdepression**

#### Andningsdepression och CNS-depression

Natriumoxibat har även potential att orsaka andningsdepression. Apné och andningsdepression har setts hos fastande friska personer efter ett enstaka intag av 4,5 g (två gånger den rekommenderade startdosen). Patienter bör utfrågas rörande tecken på depression av centrala nervsystemet (CNS) eller andningsdepression. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med underliggande andningsproblem. På grund av den högre risken för sömnapné bör patienter med BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> övervakas noga när de tar natriumoxibat.

Cirka 80 % av patienterna som fick natriumoxibat i kliniska prövningar fortsatte använda CNS-stimulerande medel. Huruvida detta påverkade andningen under natten är okänt. Före höjning av natriumoxibatdosen (se avsnitt 4.2) bör forskrivare vara medvetna om att sömnapné förekommer hos upp till 50 % av patienterna med narkolepsi.

- *Bensodiazepiner*

Eftersom samtidig behandling med bensodiazepiner och natriumoxibat kan ge en ökad risk för andningsdepression bör denna kombination undvikas.



- *Alkohol och CNS-dämpande läkemedel*  
Användning av alkohol eller något CNS-dämpande läkemedel tillsammans med natriumoxibat kan resultera i förstärkning av den CNS-depressiva effekten av natriumoxibat samt ökad risk för andningsdepression. Patienten ska därför varnas för användning av alkohol tillsammans med natriumoxibat.
- *Läkemedel som hämmar gamma-hydroxibutansyra (GHB) dehydrogenas*  
Försiktighet rekommenderas för patienter som behandlas samtidigt med valproat eller andra hämmare av GHB dehydrogenas eftersom farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner har observerats då natriumoxibat ges samtidigt som valproat (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling är befogad ska dosen justeras därefter (se avsnitt 4.2). Dessutom ska patientens behandlingssvar och tolerans noga övervakas och dosen anpassas därefter.
- *Topiramamat*  
Kliniska observationer av koma och ökade plasmakoncentrationer av GHB har förekommit efter samtidig administrering av natriumoxibat och topiramamat. Patienter bör därför varnas för användning av topiramamat tillsammans med natriumoxibat (se avsnitt 4.5).

#### Missbrukspotential och beroende

Natriumoxibat, som är natriumsaltet av GHB, är en CNS-dämpande aktiv substans med välkänd potential för missbruk. Före behandling bör läkare utvärdera patienternas anamnes eller benägenhet vad gäller drogmissbruk. Patienterna bör följas upp rutinemässigt och vid misstanke om missbruk bör behandling med natriumoxibat avslutas.

Det har förekommit fallrapporter av beroende efter olaglig användning av GHB i täta upprepade doser (18 till 250 g/dag) över den terapeutiska dosnivån. Trots att det inte finns några klara bevis för framkallande av beroende hos patienter som tar natriumoxibat i terapeutiska doser kan denna möjlighet inte uteslutas.

#### Patienter med porfyri

Natriumoxibat anses inte säkert till patienter med porfyri eftersom natriumoxibat har visats kunna ge porfyri hos djur och i *in vitro*-system.

#### Neuropsykiatriska händelser

Patienter kan bli förvirrade under behandling med natriumoxibat. Om detta inträffar bör de utvärderas fullständigt och lämplig åtgärd övervägas på individuell basis. Andra neuropsykiatriska händelser omfattar ångest, psykos, paranoia, hallucinationer och agitation. Uppkomst av tankestörningar inklusive tankar på att begå våldshandlingar (inklusive skada andra) och/eller beteendevikelser när patienter behandlas med natriumoxibat kräver noggrann och omedelbar utvärdering

Uppkomst av depression när patienter behandlas med natriumoxibat kräver noggrann och omedelbar utvärdering. Patienter med en tidigare anamnes med depressiv sjukdom och/eller självmordsförsök bör följas speciellt noggrant med hänsyn till uppkomst av depressiva symtom under behandling med natriumoxibat. Egentlig depression är en kontraindikation för användning av natriumoxibat (se avsnitt 4.3).

Om en patient får urin- eller fekal-inkontinens under terapi med natriumoxibat bör förskrivaren överväga att utföra undersökningar för att utesluta underliggande etiologi.

Sömngång har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar med natriumoxibat. Det är oklart om några eller alla dessa episoder överensstämmer med äkta somnambulism (en parasomni som inträffar under non-REM-sömn) eller med någon annan specifik medicinsk störning. Risken för skada bör finnas i åtanke för alla patienter som går i sömnen. Därför bör episoder av sömngång utvärderas fullständigt och lämplig intervention övervägas.

#### Natriumintag

Detta läkemedel innehåller 0,41 g natrium per 2,25 g dos, motsvarande 20 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för natrium. Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 80 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för natrium. Natriuminnehållet i Natriumoksibaatti Kalceks anses vara högt. Detta bör särskilt tas i beaktande för de patienter som ordinerats saltfattig kost.

Ett minskat natriumintag bör noggrant övervägas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, hypertension eller nedsatt njurfunktion.

#### Äldre

Erfarenhet av natriumoxibat till äldre är mycket begränsad. Äldre patienter bör därför följas noggrant under behandling med natriumoxibat med avseende på nedsatt motorisk och/eller kognitiv funktion.

#### Patienter med epilepsi

Krampanfall har setts hos patienter som behandlas med natriumoxibat. Hos patienter med epilepsi har säkerhet och effekt av natriumoxibat inte fastställts, användning rekommenderas därför ej.

#### Rebound-effekter och utsättningssyndrom

Utsättningseffekter av natriumoxibat har inte utvärderats systematiskt i kontrollerade kliniska prövningar. Hos vissa patienter kan kataplexi återkomma i en högre frekvens vid avbrytande av natriumoxibatbehandling, detta kan emellertid bero på normal variabilitet hos sjukdomen. Trots att erfarenheten från kliniska prövningar med natriumoxibat hos patienter med narkolepsi/kataplexi vid terapeutiska doser inte visar på några klara bevis på utsättningssyndrom sågs i sällsynta fall händelser som insomni, huvudvärk, ångest, yrsel, sömnstörningar, somnolens, hallucinationer och psykotiska störningar efter utsättning av GHB.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Den kombinerade användningen av alkohol med natriumoxibat kan resultera i förstärkning av den CNS-depressiva effekten av natriumoxibat. Patienter bör varnas för användning av alla alkoholhaltiga drycker i samband med natriumoxibat.

Natriumoxibat bör ej användas i kombination med lugnande medel och sömnmedel eller andra CNS-dämpande medel.

#### *Sömninducerande medel*

Läkemedelsinteraktionsstudier hos friska vuxna med natriumoxibat (enstaka dos om 2,25 g) och lorazepam (enstaka dos om 2 mg) och zolpidemtartrat (enstaka dos om 5 mg) visade inga farmakokinetiska interaktioner. Ökad sömnhet observerades efter samtidig administrering av natriumoxibat (2,25 g) och lorazepam (2 mg). Farmakodynamisk interaktion med zolpidem har inte utvärderats. När högre doser natriumoxibat, upp till 9 g/dygn, kombineras med högre doser sömnmedel (inom rekommenderat dosintervall) kan farmakodynamiska interaktioner förknippade med symtom på CNS-depression och/eller andningsdepression inte uteslutas (se avsnitt 4.3).

#### *Tramadol*

En läkemedelsinteraktionsstudie hos friska vuxna med natriumoxibat (enstaka dos om 2,25 g) och tramadol (enstaka dos om 100 mg) visade ingen farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion. När högre doser natriumoxibat, upp till 9 g/dygn, kombineras med högre doser opioider (inom rekommenderat dosintervall) kan farmakodynamiska interaktioner förknippade med symtom på CNS-depression och/eller andningsdepression inte uteslutas (se avsnitt 4.3).

#### *Antidepressiva*

Läkemedelsinteraktionsstudier hos friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat (enstaka dos om 2,25 g) och de antidepressiva läkemedlen protriptylinhydroklorid (enstaka dos om 10 mg) och duloxetin (60 mg vid steady state). Ingen ytterligare effekt på sömnhet visades vid jämförelse av enstaka doser med enbart natriumoxibat (2,25 g) och med natriumoxibat (2,25 g) i kombination med duloxetin (60 mg vid steady state). Antidepressiva medel har använts vid behandling av kataplexi. En eventuell additiv effekt av antidepressiva medel och natriumoxibat kan

inte uteslutas. Biverkningsfrekvensen har ökat när natriumoxibat administreras samtidigt med tricykliska antidepressiva.

#### *Modafinil*

En läkemedelsinteraktionsstudie hos friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat (enstaka dos om 4,5 g) och modafinil (enstaka dos om 200 mg). Natriumoxibat har administrerats samtidigt med CNS-stimulerande läkemedel hos cirka 80 % av patienterna i kliniska studier av narkolepsi. Huruvida detta påverkade andningen under natten är oklart.

#### *Omeprazol*

Samtidig administrering av omeprazol har ingen kliniskt signifikant effekt på natriumoxibats farmakokinetik. Dosen av natriumoxibat kräver därför ingen justering när det ges samtidigt med protonpumpshämmare.

#### *Ibuprofen*

Läkemedelsinteraktionsstudier på friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat och ibuprofen.

#### *Diklofenak*

Läkemedelsinteraktionsstudier på friska vuxna visade inga farmakokinetiska interaktioner mellan natriumoxibat och diklofenak. I psykometriska tester såg man att samtidig behandling med natriumoxibat och diklofenak hos friska frivilliga minskade koncentrationssvårigheterna jämfört med administrering av natriumoxibat som monoterapi.

#### *Läkemedel som hämmar GHB dehydrogenas*

Eftersom natriumoxibat metaboliseras av GHB-dehydrogenas finns en potentiell risk för interaktioner med läkemedel som stimulerar eller hämmar detta enzym (t ex valproat, fenytoin eller etosuximid) (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med natriumoxibat (6 g per dag) och valproat (1250 mg per dag) resulterade i en ökning av systemisk exponering för natriumoxibat med ungefär 25 % och ingen signifikant ändring av  $C_{max}$ . Ingen påverkan på farmakokinetiken hos valproat observerades. De resulterande farmakodynamiska effekterna, vilka inkluderade en ökad nedsättning av kognitiva funktioner och sömnhet, var större vid kombinationsbehandling jämfört med behandling med varje läkemedel för sig. Om samtidig behandling är befogad ska patientens behandlingsvar och tolerans övervakas och dosen anpassas därefter (se avsnitt 4.2).

#### *Topiramater*

Farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner kan inte uteslutas när natriumoxibat används tillsammans med topiramater, eftersom kliniska observationer av koma och ökade plasmakoncentrationer av GHB har rapporterats hos en patient(er) vid samtidig behandling med natriumoxibat och topiramater (se avsnitt 4.4).

*In vitro*-studier med poolade humana levermikrosomer tyder på att natriumoxibat inte signifikant hämmar aktiviteten av humana isoenzymer (se avsnitt 5.2).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Djurstudier har inte visat någon teratogenicitet men embryodöd observerades i studier på både råttor och kanin (se avsnitt 5.3).

Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som exponerats under första trimestern indikerar en eventuell riskökning för spontanabort. Andra relevanta epidemiologiska data finns ännu inte tillgängliga. Begränsade data från gravida kvinnor under den andra och tredje trimestern indikerar ingen missbildningspotential eller foster-/neonatal toxicitet av natriumoxibat.

Natriumoxibat rekommenderas ej under graviditet

### Amning

Natriumoxibat och/eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Förändringar i sömnmönstret har observerats hos ammade spädbarn till exponerade mödrar. Dessa förändringar kan vara förenliga med effekterna av natriumoxibat på nervsystemet. Natriumoxibat ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Det finns inga tillgängliga kliniska data angående effekten av natriumoxibat på fertilitet. Studier på han- och honråttor med doser upp till 1 000 mg/kg/dag GHB har inte visat någon negativ effekt på fertilitet.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Natriumoxibat har stor påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Under åtminstone 6 timmar efter intag av natriumoxibat ska patienter inte ägna sig åt några aktiviteter som kräver fullständig mental uppmärksamhet eller motorisk koordination, som att använda maskiner eller köra bil.

Från det att patienterna först börjar ta natriumoxibat tills de vet huruvida detta läkemedel har kvarstående effekter på dem dagen efter, bör de vara extremt försiktiga vid bilkörning, användning av tunga maskiner eller vid utförande av någon annan uppgift som kan vara farlig eller kräver full mental uppmärksamhet.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är yrsel, illamående, och huvudvärk, vilka alla förekommer hos 10 % till 20 % av patienterna. De allvarligaste biverkningarna är självmordsförsök, psykos, andningsdepression och kramper.

Säkerhet och effekt av natriumoxibat vid behandling av narkolepsisymtom fastställdes i fyra multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade parallellgruppsstudier på patienter med narkolepsi med kataplexi, med undantag för en studie där kataplexi inte krävdes för inklusion i studien. För att bedöma indikationen fibromyalgi för natriumoxibat genomfördes två fas 3 och en fas 2 dubbelblind, placebokontrollerad studie med parallella grupper. Randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, crossover läkemedelsinteraktionsstudier med ibuprofen, diklofenak och valproat genomfördes dessutom på friska försökspersoner och sammanfattas i avsnitt 4.5.

Förutom de biverkningar som rapporterats i kliniska studier, har biverkningar rapporterats efter marknadsintroduktion. Det är inte alltid möjligt att med säkerhet uppskatta frekvensen av förekomsten av biverkningar i den population som ska behandlas.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem.

Uppskattning av förekomst: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

### Infektioner och infestationer

*Vanliga:* nasofaryngit, sinuit

### Immunsystemet

*Mindre vanliga:* överkänslighet

### Metabolism och nutrition

*Vanliga:* anorexi, minskad aptit

*Ingen känd frekvens:* dehydrering, ökad aptit

#### Psykiska störningar

*Vanliga:* depression, kataplexi, ångest, onormala drömmar, förvirringstillstånd, desorientering, mardrömmar, sömngång, sömnstörningar, sömnlöshet, sömnlöshet efter insomnande, oro

*Mindre vanliga:* självmordsförsök, psykos, paranoia, hallucinationer, onormalt tänkande, agitation, initial sömnlöshet

*Ingen känd frekvens:* självmordstankar, mordtankar, aggression, eufori, sömn-relaterad ätstörning, panikattacker, mani / bipolär sjukdom, vanföreställningar, bruxism, irritabilitet och ökad libido

#### Centrala och perifera nervsystemet

*Mycket vanliga:* yrsel, huvudvärk

*Vanliga:* sömnförlamning, somnolens, tremor, balansrubbnings, koncentrationssvårigheter, hypestesi, parestesi, dåsigheit, dysgeusi

*Mindre vanliga:* myokloni, minnesförlust, restless legs-syndrom (RLS)

*Ingen känd frekvens:* krampanfall, medvetslöshet, dyskinesi

#### Ögon

*Vanliga:* dimsyn

#### Öron och balansorgan

*Vanliga:* vertigo

*Ingen känd frekvens:* tinnitus

#### Hjärtat

*Vanliga:* hjärtklappning

#### Blodkärl

*Vanliga:* hypertoni

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Vanliga:* dyspné, snarkningar, nästäppa

*Ingen känd frekvens:* andningsdepression, sömnapné

#### Magtarmkanalen

*Mycket vanliga:* illamående (förekomsten av illamående är högre hos kvinnor än hos män)

*Vanliga:* kräkningar, diarré, smärtor i övre delen av buken

*Mindre vanliga:* fekal-inkontinens

*Ingen känd frekvens:* muntorrhet

#### Hud och subkutan vävnad

*Vanliga:* hyperhidros, utslag

*Ingen känd frekvens:* urtikaria, angioödem, seborré

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

*Vanliga:* artralgi, muskelspasmer, ryggvärk

#### Njurar och urinvägar

*Vanliga:* nattlig enures, urininkontinens

*Ingen känd frekvens:* pollakisuri/urinrängningar, nokturi

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanliga:* asteni, trötthet, berusningskänsla, perifert ödem

#### Undersökningar

*Vanliga:* förhöjt blodtryck, viktninskning

## Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

*Vanliga: fallolycka*

### Beskrivning av vissa biverkningar

Hos vissa patienter kan kataplexi återkomma i en högre frekvens vid avbrytande av behandling med natriumoxibat, detta kan emellertid bero på normal variabilitet hos sjukdomen. Trots att erfarenheten från kliniska prövningar med natriumoxibat hos patienter med narkolepsi/kataplexi vid terapeutiska doser inte visar på några klara bevis på utsättningssyndrom observerades i sällsynta fall biverkningar som insomni, huvudvärk, ångest, yrsel, sömnstörningar, somnolens, hallucinationer och psykotiska störningar efter utsättning av GHB.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Information om tecken och symtom associerade med överdos av natriumoxibat är begränsad. Huvuddelen av data härrör från otillåten användning av GHB. Natriumoxibat är natriumsaltet av GHB. Händelser associerade med utsättningssyndrom har observerats utanför det terapeutiska intervallet.

### Symtom

Patienter har visat varierande grad av sänkt medvetande vilken snabbt kan fluktuera mellan ett förvirrat, upprört stridslustet sinne och ataxi och koma. Kräkningar (även vid nedsatt medvetenhet), diafores, huvudvärk och nedsatt psykomotorisk förmåga har observerats. Dimsyn har rapporterats. Ett ökande djup av koma har observerats vid högre doser. Myokloni och toniska-kloniska anfall har rapporterats. Det finns rapporter om minskad andningsfrekvens och -djup och om livshotande andningsdepression som krävt intubation och ventilering. Cheyne-Stokes andning och apné har observerats. Bradykardi och hypotermi kan åtfölja medvetlöshet, liksom muskulär hypotoni, men senreflexer förblir intakta. Bradykardi har svarat på intravenös atropinadministrering. Förekomst av hypernatremi med metabolisk alkalos har rapporterats vid samtidig användning av NaCl infusionsvätska.

### Behandling

Magsköljning kan övervägas om intag av andra ämnen misstänks. Eftersom kräkningar kan inträffa under nedsatt medvetenhet kan lämplig position (framstupa sidoläge) och skydd av luftvägarna genom intubation vara motiverat. Även om kräkreflexen kan vara frånvarande i patienter under djup koma kan till och med medvetlösa patienter göra våldsamt motstånd mot intubation och rapid sequence induction (utan användning av lugnande medel) bör övervägas.

Ingen tillbakagång av natriumoxibats CNS-depressiva verkan kan förväntas vid administration av flumazenil. Det finns inte tillräckliga bevis för att rekommendera användning av naloxon vid behandling av överdosering med GHB. Användning av hemodialys och andra former av extrakorporeala metoder att avlägsna läkemedel på har inte studerats vid överdosering med natriumoxibat. På grund av natriumoxibats snabba metabolism är emellertid sådana åtgärder inte befogade.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC kod: N07XX04

Natriumoxibat är ett CNS-dämpande medel som minskar excessiv dagtidssömnighet och kataplexi hos patienter med narkolepsi samt modifierar sömnmönstret vilket minskar fragmenterad nattsömn. Den exakta mekanismen för natriumoxibats effekt är okänd, men antas verka genom att befrämja slow (delta) wave-sömn och konsolidera nattsömn. Natriumoxibat som administreras före nattsömn ökar stadium 3- och 4-sömn och ökar sömnlåtenheten samtidigt som frekvensen av sleep onset REM-perioder (SOREMPs) minskas. Andra mekanismer, som återstår att klargöra, kan också vara inblandade. I databasen med kliniska prövningar fortsatte mer än 80 % av patienterna med samtidig användning av stimulerande medel.

Effektiviteten av natriumoxibat för behandling av narkolepsisymtom fastställdes i fyra, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenter-studier med parallella grupper (studier 1, 2, 3 och 4) hos patienter med narkolepsi med kataplexi utom i studie 2 där kataplexi ej var ett inklusionskriterium. Samtidig behandling med stimulerande medel var tillåten i samtliga studier (utom för den aktiva behandlingsfasen i studie 2); antidepressiva medel sattes ut före den aktiva behandlingen i alla studier med undantag av studie 2. I varje studie delades den dagliga dosen upp på två lika stora doser. Den första dosen varje natt togs vid läggdags och den andra dosen togs 2,5-4 timmar senare.

**Tabell 1 Sammanfattning av kliniska studier med natriumoxibat för behandling av narkolepsi**

Studie	Primär effektivitet	N	Sekundär effekt	Varaktighet	Aktiv behandling och dos (g/d)
Studie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/ sömnmönster /kataplexi/sömnepisoder/ FOSQ	8 veckor	Natriumoxibat 4,5 – 9
Studie 2	EDS (MWT)	231	Sömmönster/EES/CGIc /sömnepisoder	8 veckor	Natriumoxibat 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
Studie 3	Kataplexi	136	EDS (ESS)/CGIc/ sömnepisoder	4 veckor	Natriumoxibat 3 – 9
Studie 4	Kataplexi	55	Inga	4 veckor	Natriumoxibat 3 – 9

EDS – excessiv dagtidssömnighet (Excessive daytime sleepiness); ESS – Epworth Sleepiness Scale; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; sömnepisoder – antal oavsiktliga sömnepisoder under dagen; CGIc – Clinical Global Impression of Change; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Studie 1 inkluderade 246 patienter med narkolepsi och innehöll en 1 veckas upptitrering. De primära effektivitetsmåten var ändringar i excessiv dagtidssömnighet mätt genom Epworth Sleepiness Scale (EES), och ändringen i den totala svårighetsgraden hos patientens narkolepsisymtom värderat av prövaren genom mätningar av Clinical Global Impression of Change (CGI-c).

**Tabell 2 Sammanfattning av ESS i studie 1**

Epworth Sleepiness Scale (ESS; intervall 0-24)				
Dosgrupp [g/d (n)]	Utgångsläge (baseline)	Slutpunkt	Median av ändring från utgångsläget	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
Placebo (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

**Tabell 3 Sammanfattning av CGI-c i studie 1**

<b>Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)</b>		
Dosgrupp [g/d (n)]	Patienter som svarat på behandling* N (%)	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
Placebo (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

\*Data från CGI-c analyserades genom att definiera patienter som svarat på behandling som de patienter som förbättrades väldigt mycket eller mycket.

Studie 2 jämförde effekten av oralt administrerad natriumoxibat, modafinil och natriumoxibat + modafinil med placebo vid behandling av dagtidssömnhighet vid narkolepsi. Under den 8 veckor dubbelblinda perioden tog patienter modafinil i deras fastställda dos eller motsvarande placebo. Dosen natriumoxibat eller motsvarande placebo var 6 g/dag de första 4 veckorna och ökades sedan till 9 g/dag under resterande 4 veckor. Det primära effektivitetsmättet var excessiv dagtidssömnhighet mätt genom objektiv respons i MWT.

**Tabell 4 Sammanfattning av MWT i studie 2**

<b>STUDIE 2</b>				
Dosgrupp	Utgångsläge (baseline)	Slutpunkt	Medel av ändring från utgångsläget	Slutpunkt jämfört med placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxibat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxibat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Studie 3 inkluderade 136 narkoleptiska patienter med medelsvår till svår kataplexi (median på 21 kataplexiska anfall per vecka) vid utgångsläget. Det primära effektivitetsmättet i denna studie var frekvensen av kataplexianfall.

**Table 5 Sammanfattning av resultaten i studie 3**

Dosering	Antal patienter	Kataplexiattacker		
		Utgångsläge (baseline)	Median av ändring från utgångsläget (baseline)	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
Studie 3		Median av attacker/vecka		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dag	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dag	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dag	33	23,5	-16	0,0008

Studie 4 inkluderade 55 narkoleptiska patienter som hade tagit oblandad natriumoxibat i 7 till 44 månader. Patienterna randomiserades till fortsatt behandling med natriumoxibat i deras fastställda doser eller till placebo. Studie 4 var specifikt designad för att utvärdera den fortsatta effekten av natriumoxibat efter långtidsanvändning. Det primära effektivitetsmättet i denna studie var frekvensen av kataplexianfall.

**Tabell 6 Sammanfattning av resultaten i studie 4**



Behandlingsgrupp	Antal patienter	Kataplexiattacker		
Studie 4		Utgångsläge (baseline)	Median av ändring från utgångsläget	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
		Median av attacker/två veckor		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxibat	26	1,9	0	p <0,001

I studie 4 var svaret numeriskt likt för patienter behandlade med doser på 6 till 9 g/dag, men ingen effekt sågs hos patienter behandlade med doser lägre än 6 g/dag.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Natriumoxibat absorberas snabbt och nästan fullständigt efter oral administrering; absorptionen försenas och minskar vid intag av måltid med högt fettinnehåll. Natriumoxibat elimineras huvudsakligen genom metabolism med en halveringstid på 0,5 till 1 timme. Farmakokinetiken är ickeinjär med en area under plasmakoncentrationskurvan (AUC) mot tidskurvan som ökar 3,8 gånger när dosen fördubblas från 4,5 g till 9 g. Farmakokinetiken ändras inte vid upprepad dosering.

### Absorption

Natriumoxibat absorberas snabbt efter oral administrering med en absolut biotillgänglighet på cirka 88 %. Genomsnittlig maximal plasmakoncentration (1:a och 2:a toppen) efter administrering av en 9 g daglig dos uppdelad i två ekvivalenta doser givna med fyra timmars mellanrum var 78 respektive 142 mikrogram/ml. Genomsnittlig tid till maximal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) sträckte sig från 0,5 till 2 timmar i åtta farmakokinetiska studier. Efter oral administrering stiger plasmakoncentrationerna av natriumoxibat mer än proportionellt med ökande dos. Singeldoser större än 4,5 g har inte studerats. Administrering av natriumoxibat omedelbart efter en måltid med högt fettinnehåll resulterade i fördröjd absorption (genomsnittlig  $T_{max}$  ökade från 0,75 timmar till 2,0 timmar) och en genomsnittlig minskning i maximal plasmanivå ( $C_{max}$ ) på 58 % och systemisk exponering (AUC) på 37%.

### Distribution

Natriumoxibat är en hydrofil substans med en distributionsvolym på i medeltal 190-384 ml/kg. Vid natriumoxibatkoncentrationer från 3 till 300 mikrogram/ml är mindre än 1 % bundet till plasmaproteiner.

### Metabolism

Djurförsök indikerar att metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för natriumoxibat, vid vilken koldioxid och vatten bildas via citronsyrcykeln (Krebs) och i andra hand genom  $\beta$ -oxidation. I den primära elimineringsvägen är ett cytosoliskt NADP<sup>+</sup>-förbundet enzym, GHB-dehydrogenas inblandat vilket katalyserar omvandlingen av natriumoxibat till succinylsemialdehyddehydrogenas. Succinylsyra går in i Krebs-cykeln där den metaboliseras till koldioxid och vatten. Ett andra mitokondriskt oxidoreduktasenzym, ett transhydrogenas, katalyserar också omvandlingen till succinsemialdehyd i närvaro av  $\alpha$ -ketoglutarat. En alternativ väg för metabolism omfattar  $\beta$ -oxidation via 3,4-dihydroxybutyrat till acetyl-CoA som också går in i citronsyrcykeln för att resultera i omvandling till koldioxid och vatten. Inga aktiva metaboliter har identifierats.

*In vitro*-studier med poolade humana levermikrosomer tyder på att natriumoxibat inte signifikant hämmar aktiviteten av de humana isoenzymerna: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, eller CYP3A upp till en koncentration på 3 mM (378 mikrogram/ml). Dessa nivåer är avsevärt högre än de nivåer som uppnås vid terapeutiska doser.

### Eliminering

Elimineringen av natriumoxibat sker nästan uteslutande genom metabolism till koldioxid som sedan elimineras genom utandning. I medeltal förekommer mindre än 5 % av oförändrat läkemedel i urinen inom 6 till 8 timmar efter dosering. Fekal utsöndring är försumbar.

#### Äldre

Hos ett begränsat antal patienter äldre än 65 år var natriumoxibats farmakokinetik inte annorlunda än hos patienter yngre än 65 år.

#### Pediatrisk population

Natriumoxibats farmakokinetik hos barn under 18 år har inte undersökts.

#### Nedsatt njurfunktion

Eftersom njuren inte har en signifikant roll i eliminationen av natriumoxibat har inga farmakokinetiska studier gjorts på patienter med nedsatt njurfunktion; ingen effekt av njurfunktionen på natriumoxibats farmakokinetik är att förvänta.

#### Nedsatt leverfunktion

Natriumoxibat genomgår signifikant presystemisk (hepatisk första-passage) metabolism. Efter en oral singeldos på 25 mg/kg fördubblades AUC värdena hos cirrotiska patienter med en reducering av oral clearance från 9,1 hos friska vuxna till 4,5 och 4,1 ml/min/kg i klass A (utan ascites) respektive klass C (med ascites)-patienter. Halveringstiden för eliminering var signifikant längre för klass C- och klass A-patienter jämfört med kontrollgruppen (medel  $t_{1/2}$  på 59 och 32 mot 22 minuter). Startdosen bör halveras hos patienter med nedsatt leverfunktion och svar på dosökningar bör följas noggrant (se avsnitt 4.2).

#### Ras

Raseffekter på natriumoxibats metabolism har inte utvärderats.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Upprepad administrering av natriumoxibat till råttor (90 dagar och 26 veckor) och hund (52 veckor) resulterade inte i några signifikanta fynd i klinisk kemi och mikro- och makropatologi.

Behandlingsrelaterade kliniska symtom var i huvudsak sedering, minskad konsumtion av föda och sekundära förändringar i kroppsvikt, kroppsviktsökning och organvikt. Exponeringen i råttor och hund vid NOEL var lägre (~50 %) än hos människa. Natriumoxibat var inte mutagent eller klastogent i *in vitro*- och *in vivo*-försök.

Gammabutyrolakton (GBL), en pro-drug till GHB som provats vid exponering liknande den som förväntas i människa (1,21-1,64 gånger) har klassificerats av NTP som icke-karcinogen på råttor och osäkert karcinogen på möss, på grund av en liten ökning av feokromocytom vilken var svår att värdera på grund av hög dödlighet i högdos-gruppen. I en karcinogenicitetsstudie på råttor med oxibat identifierades inga substansrelaterade tumörer.

GHB hade ingen effekt på parning, allmän fertilitet eller spermaparametrar och orsakade inte embryofetal toxicitet hos råttor exponerade för upp till 1 000 mg/kg/dag GHB (1,64 gånger den humana exponeringen uträknad i icke dräktiga djur). Perinatal mortalitet ökade och medelvikten för ungar minskade under dperioden i F1-djur vid hög dos. Samband mellan dessa utvecklingseffekter och maternell toxicitet kunde inte fastställas. I kaniner observerades en viss fostertoxicitet.

Studier visar att GHB orsakar en unik diskriminativ effekt som i vissa avseenden liknar effekten av alkohol, morfin och vissa GABA-liknande läkemedel. Självadministreringsstudier på råttor, möss och apor har gett motstridiga resultat medan tolerans mot GHB liksom korstolerans mot alkohol och baklofen tydligt har demonstrerats hos gnagare.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

## **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Äppelsyra (för pH-justering)  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Renat vatten

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

Öppnad förpackning: 90 dagar.

Efter utspädning i doseringsbägare ska beredningen användas inom 24 timmar.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

Förvaringsanvisningar för läkemedel efter spädning, se avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

180 ml lösning i en 200 ml barnstensfärgad PET-flaska som är stängd med en barnskyddande förslutning bestående av säkerhetsförseglat lock av polypropen/HDPE med en insats av polyeten. Varje kartong innehåller en flaska, en flaskadapter (av LDPE) att trycka fast, en graderad doseringspipett av polypropen/HDPE (graderad för dosering från 1,5 g till 4,5 g), två doseringskoppar av polypropen med barnskyddande skruvlock av HDPE.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda krav.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland

Tfn.: +371 67083320

E-post: kalceks@kalceks.lv

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36401

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30.09.2019

Datum för den senaste förnyelsen: 02.02.2024

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.02.2024

