

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Natriumoxibat Reig Jofre 500 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN

MÄÄRÄT Yksi millilitra liuosta sisältää 500 mg natriumoksibaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: natrium (91 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Oraaliliuos on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Narkolepsia-katapleksian hoito aikuisilla potilailla, nuorilla ja vähintään 7-vuotiailla lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Lääkäreiden täytyy noudattaa tiukasti vasta-aiheita, varoituksia ja varotoimia.

Annostus

Aikuiset

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/päivä 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).

Natriumoxibat Reig Jofre -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

Läkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Nuoret sekä vähintään 7-vuotiaat ja 15 kg painavat lapset:

Natriumoxibat Reig Jofre annetaan suun kautta kahdesti illassa. Annostussuositukset annetaan taulukossa 1.

Taulukko 1. Natriumoksibaatin suositeltu aloitusannos ja titraus pediatrialle potilaille

Potilaan paino	Päivittäinen aloitusannos yhteensä (kahtena jaettuna annoksena)*	Titrausohje (kliiniseen vaikutukseen)	Suosittelu päivittäinen enimmäisannos
15 kg – < 20 kg	≤ 1 g/päivä	≤ 0,5 g/päivä/viikko	0,2 g/kg/päivä
20 kg – < 30 kg	≤ 2 g/päivä	≤ 1 g/päivä/viikko	
30 kg – < 45 kg	≤ 3 g/päivä	≤ 1 g/päivä/viikko	
≥ 45kg	≤ 4,5 g/päivä	≤ 1,5 g/päivä/viikko	9 g/päivä

*Nukkumaan mennessä ja 2,5–4 tunnin kuluttua. Yli 8 tuntia yössä nukkuville lapsille natriumoksibaatti voidaan antaa nukkumaanmenon jälkeen lapsen ollessa vuoteessa kahtena tasan jaettuna annoksena 2,4–4 tunnin välein.

Annos pitäisi titrata asteittain vaikutukseen asti tehon ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.4). Annoksen lisäysten väliksi suositellaan vähintään yhtä tai kahta viikkoa. Natriumoksibaatin annossuositukset (aloitusannos, titrausohje ja enimmäisannos) pediatrialle potilaille perustuvat ruumiinpainoon. Siksi potilaiden ruumiinpaino täytyy tarkastaa säännöllisin väliajoin etenkin titrauksen aikana, jotta natriumoksibaattia annetaan oikea annos.

Suosittelu päivittäinen enimmäisannos natriumoksibaattia on 0,2 g/kg/päivä alle 45 kg painaville pediatrialle potilaille. Vähintään 45 kg painaville pediatrialle potilaille päivittäinen enimmäisannos on 9 g/päivä.

Natriumoksibaatin turvallisuutta ja tehoa alle 7-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, joten natriumoksibaattia ei suositella alle 7-vuotiaille. Alle 15 kg painaville lapsille ei pidä antaa natriumoksibaattia.

Antotapa

Natriumoxibat Reig Jofre otetaan suun kautta nukkumaan mentäessä sekä jälleen 2,5–4 tunnin kuluttua. Molemmat Natriumoxibat Reig Jofre -annokset suositellaan valmistettavaksi samaan aikaan nukkumaan mentäessä.

Natriumoxibat Reig Jofre -liuoksen mukana toimitetaan mittaruisku ja kaksi 90 ml:n annosmittaa, jossa on lapsiturvallinen suljin. Jokainen Natriumoxibat Reig Jofre -annos on annosteltava annosmittaan ja laimennettava 60 ml:lla vettä ennen lääkkeen ottamista. Koska ruoka pienentää natriumoksibaatin biologista hyötyosuutta merkittävästi, sekä aikuisten että pediatrien potilaiden tulisi syödä ainakin useita (2–3) tunteja ennen nukkumaan menoa ja ensimmäisen Natriumoxibat Reig Jofre -annoksen ottamista. Aikuisten ja pediatrien potilaiden tulisi aina huomioida, että aterioiden ja lääkkeenoton välinen aika on mahdollisimman sama. Annokset on otettava 48 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

Natriumoxibat Reig Jofre voi aiheuttaa hengityslamaa.
--

Hengitys- ja keskushermostolama

Natriumoksibaatti voi aiheuttaa myös hengityslamaa. Ennen hoitoa potilaiden mahdollinen uniapnea pitää arvioida, ja hoito pitää harkita huolellisesti. Hengityskatkoja ja hengityslamaa on esiintynyt paastoavilla terveillä koehenkilöillä, kun heille on annettu kerta-annoksena 4,5 g (kaksi kertaa suositeltu aloitusannos). Markkinoilletulon jälkeisessä valvonnassa on todettu, että natriumoksibaatin käyttö voi altistaa potilaita tukehtumisen tunteelle nukkumisen aikana. Potilailta tulee kysyä keskushermosto- tai hengityslaman merkkien esiintymisestä. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on jokin hengitysteiden sairaus. Potilaita pitää hoidon aikana tarkkailla hengityslaman merkkien varalta. Suuremman uniapneariskin takia potilaita, joiden painoindeksi on ≥ 40 kg/m², on seurattava tarkoin natriumoksibaattihoidon aikana.

Noi 80 % potilaista, jotka saivat natriumoksibaattia kliinisissä tutkimuksissa, käyttivät samanaikaisesti keskushermostostimulantteja. Ei tiedetä, vaikuttiko tämä hengitykseen yöllä. Ennen kuin natriumoksibaattiannosta 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 natriumoksibaattihoido 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 natriumoksibaattihoidon aikana. Tällöin potilas on tutkittava huolellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä tulee harkita tapauskohtaisesti. Muita neuropsykiatrisia tapahtumia ovat esim. ahdistuneisuus, psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot ja kiihtymys. Natriumoksibaattihoidon aikana esiintyvät ajatushäiriöt, mukaan lukien ajatukset väkivallanteoista (myös muita kohtaan), ja/tai poikkeava käyttäytyminen vaativat välitöntä ja huolellista arviointia.

Natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvä masennus vaatii välitöntä ja huolellista arviointia. Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt mielialahäiriöitä (muun muassa masennusta, ahdistusta ja kaksisuuntainen mielialahäiriö), itsemurhayrityksiä ja psykoosi, on seurattava erityisen tarkasti natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvien masennusoireiden ja/tai itsemurha-ajatusten varalta. Natriumoxibat Reig Jofre -valmistetta ei saa käyttää potilaalle, jolla on vakava masennus (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla esiintyy natriumoksibaattihoidon 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.

Pediatriset potilaat

Tarkkailu titrausvaiheen aikana

Siedettävyyttä pitää tarkkailla titrauksen aikana huolellisesti etenkin mahdollisten keskushermoston ja hengityslaman merkkien osalta aina annosta lisättäessä. Huolelliseen tarkkailuun kuuluu, että vanhempi tai hoidosta vastaavat valvovat lapsen hengitystä natriumoksibaatin ottamisen jälkeen ja arvioivat ensimmäisten kahden tunnin ajan hengityksen mahdollisia poikkeavuuksia, esimerkiksi

karkeaa hengitystä, uniapneaa tai huulten tai kasvojen sinertymistä. Jos hengityksessä havaitaan poikkeavuuksia, hakeudutaan lääkärin hoitoon. Jos ensimmäisen annoksen jälkeen havaitaan poikkeavuuksia, toista annosta ei pidä antaa. Jos poikkeavuuksia ei havaita, voidaan antaa toinen annos. Toinen annos annetaan vähintään 2,5 tunnin kuluttua ja enintään 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Yksittäistapauksissa, esim. elleivät vanhempi tai hoidosta vastaavat välttämättä pysty varmasti tarkkailemaan hengitystä kuvatulla tavalla, natriumaoksibaattia ei suositella, jos hoidon lääketieteellistä valvontaa pystytään järjestämään.

Jos annoksen antamisesta on epävarmuutta, annosta ei yliannostusriskin välttämiseksi saa antaa uudelleen.

Painon lasku

Painon lasku on yleistä natriumoksibaatilla hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Pediatristen potilaiden kohdalla on tärkeää, että paino tarkastetaan säännöllisin väliajoin etenkin annoksen titrauksen aikana, jotta natriumoksibaattia annetaan oikea annos (ks. kohta 4.2).

Neuropsykiatriset tapahtumat

Lasten ja nuorten kohdalla arvioidaan ennen natriumoksibaattihoidon aloittamista erityisen huolellisesti mahdolliset itsemurha- ja masennustilat (ks. kohta 4.8) ja tarkkaillaan mahdollisia hoidon aikana esiin tulevia tapahtumia.

Alkoholi ja keskushermostoa lamaavat aineet

Alkoholinkäyttö on riski nuorilla, joten täytyy huomioida alkoholin saattavan edelleen lisätä natriumoksibaatin keskushermostoa ja hengitystä lamaavaa vaikutusta natriumoksibaattia ottavilla lapsilla ja nuorilla (ks. kohta 4.5).

Natriumin käyttö

Tämä lääkevalmiste sisältää 182,42 mg natriumia 1 g:n natriumoksibaattiannosta kohti, mikä on 9,11 % Maailman terveysjärjestön aikuisille suosittelemasta natriumin päivittäisestä 2 g:n enimmäissaannista.

Tämän valmisteen päivittäinen enimmäisannos on 82 % Maailman terveysjärjestön natriumin suositellusta päivittäisestä enimmäissaannista.

Natriumoxibat Reig Jofre katsotaan natriumpitoisuudeltaan korkeaksi. Etenkin vähäsuolaista ruokavaliota noudattavien on huomioitava tämä.

Suosituksista natriumin saannin vähentämisestä pitäisi harkita vakavasti sydämen vajaatoimintaa, verenpainetautiä tai munuaisten toimintahäiriötä sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

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 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

unettomuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, huimausta, unihäiriöitä, uneliaisuutta, hallusinaatioita ja psykoosia.

Koulutusmateriaali

Lääkettä määräävien sekä potilaiden ja hoidosta vastaavien avuksi toimitetaan koulutusmateriaalia Natriumoxibat Reig Jofre -valmisteen tärkeistä tiedoista. Materiaalissa painotetaan etenkin, että pediatriisille potilaille on tehtävä kasvun ja oppimisen huomioiva alkuarviointi ja terveydenhuollon ammattilaiselle on ilmoitettava mahdollisten sivuvaikutusten lisäksi kaikki käyttäytymisen muutokset (sosiaaliset ja oppimiseen liittyvät).

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.

Modafiniili

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 Natriumoxibat Reig Jofrea 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 Hede lmällisyys, 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.

Pediatristen potilaiden kohdalla lääkäreiden ja vanhempien tai hoidosta vastaavien tulee huomioida, että päivittäisen annoksen ollessa yli 0,1 g/kg/päivä suhteessa ruumiinpainoon odotusaika saattaa olla pidempi kuin 6 tuntia yksilöllisestä herkyydestä riippuen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliiniset tutkimukset

Turvallisuusprofiili oli laadultaan sama aikuisilla ja pediatriisilla potilailla.

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

Aikuisilla natriumoksibaatin teho ja turvallisuus 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 aikuisilla on arvioitu kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä toisen vaiheen lumekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoissokkoutetussa. Lisäksi ibuprofeenia, diklofenaakkia ja valproaattia on tutkittu terveillä aikuisilla tutkittavilla satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa ja ristikkäisasetelmin toteutetuissa lääke- lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa. Näiden tuloksista on yhteenveto kohdassa 4.5.

Myyntiintulon jälkeinen kokemus

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-elinjärjestelmittä in.

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 ($< 1/10\ 000$), 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, muistinmenetykset, levottomat jalat -oireyhtymä

Tuntematon: kouristukset, tajunnanmenetykset, dyskinesia

Silmät

Yleiset: näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: kiertohuimaus

Tuntematon: korvien soiminen

Sydän

Yleiset: sydämentykytykset

Verisuonisto

Yleiset: hypertensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: hengenahdistus, kuorsaus, nenän tukkoisuus

Tuntematon: hengityslama, uniapnea, tukehtumisen tunne

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

Tunteiden: pollakisuria / virtsaamispakko, yövirtsaisuus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: voimattomuus, väsymys, päihtynyt olo, perifeerinen edeema

Tutkimukset

Yleiset: verenpaineen nousu, laihduminen

Vammat ja myrkytykset

Yleiset: kaatuminen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Joillakin potilailla katapleksia-kohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksibaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta.

Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksibaatin terapeuttisten annosten käytöstä narkolepsia/katapleksipotilailla 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.

Erityiset potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla natriumoksibaatin teho ja turvallisuus narkolepsia-katapleksian hoidossa osoitettiin vaiheen 2/3 kaksoissokotetussa lumekontrolloidussa satunnaiskeskeytetyssä monikeskustutkimuksessa.

Tutkimuksessa lapsilla ja nuorilla yleisimmin ilmoitettuja hoitoon liittyviä haittatahtumia olivat kastelu (18,3 %), pahoinvointi (12,5 %), oksentelu (8,7 %), painon lasku (8,7 %), ruokahalun heikkeneminen (6,7 %), päänsärky (5,8 %), huimaus (5,8 %). Akuutteina lääkereaktioina ilmoitettiin myös itsemurha-ajatuksia (1 %) ja akuuttia psykoosia (1 %) (ks. kohdat 4.4 ja osio 6).

Joillakin yli 7- ja alle 18-vuotiailla lapsilla natriumoksibaatin käyttö on keskeytetty myyntiintulon jälkeisen haittaseurannan aikana epänormaalien käyttäytymisen, aggressiivisuuden ja mielialavaihteluiden vuoksi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

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 sekä asidoosia 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. Hypernatremiatapahtumia, joihin liittyy metabolinen alkaloosi, on ilmoitettu yhtäaikaisten natriumkloridi-infuusion yhteydessä. Hoido 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, mutta niiden käytöstä on ilmoituksia GHB:n yliannostuksen aiheuttaman asidoosin 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

Vaikutusmekanismi

Natriumoksibaatti on keskushermostoa lamaava aine, joka vähentää poikkeavaa päiväsymystä 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.

Aikuiset

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 aktiivihoidon alkua 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 2 Tiivistelmä kliinisistä tutkimuksista, joissa natriumoksi- baattia on käytetty narkolepsian hoitoon

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

EDS (Excessive daytime sleepiness) = poikkeava päiväväsytys (uneliaisuus) ESS (Epworth Sleepiness Scale) = Epworthin uneliaisuusasteikko

MWT (Maintenance of Wakefulness Test) = hereillä pysymisestä

Naps (Number of inadvertent daytime naps) = tahattomien päivänukahtelujen lukumäärä

CGIc (Clinical Global Impression of Change) = CGI-asteikon muutos

FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire) = FOSQ-kyselyn tulos

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

Taulukko 3 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 4 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 annettun natriumoksibaatin, modafiinilin ja natriumoksibaatin + modafiinilin tehoa lumelääkkeeseen poikkeavan päiväväsyyksen hoidossa narkolepsiassa.

8 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun ajanjakson aikana potilaat ottivat modafiiniä 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 päiväväsytys mitattuna objektiivisella vasteella hereillä pysymistestissä.

Taulukko 5 Yhteenveto hereillä pysymistestistä tutkimuksessa 2

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

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

Taulukko 6 Yhteenveto tutkimuksen 3 lopputuloksista

Annostus	Tutkimus henkilöiden lukumäärä	Katapleksikohtaukset		
		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Tutkimus 3				
		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 katapleksikohtausten esiintymistiheys.

Taulukko 7 Yhteenveto tutkimuksen 4 lopputuloksista

Hoitoryhmä	Tutkimushenkilöiden 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.

Pediatriset potilaat

Natriumoksibaatin teho narkolepsia-katapleksiaa sairastavilla pediatrisilla potilailla osoitettiin kaksoissokotetussa lumekontrolloidussa satunnaiseskeytetyssä monikeskustutkimuksessa.

Tämä tutkimus osoitti natriumoksibaatin kliinisen tehon katapleksian ja poikkeavan päiväaikaisen väsymyksen (EDS) hoidossa narkolepsiassa pediatrisilla potilailla. 63 potilasta satunnaistettiin tehoryhmiin, joissa tehon ensisijainen päätetapahtuma tässä tutkimuksessa oli muutos viikoittaisten katapleksiakohtausten määrässä vakaan annoksen jakson kahden viimeisen viikon ja kaksoissokkojakson välillä.

Kaksoissokkojaksolla mediaani (Q1, Q3) muutos lähtötasosta (eli vakaan annoksen jakson viimeisestä kahdesta viikosta) viikoittaisten katapleksiakohtausten määrässä oli 12,71 (3,44; 19,77) lumevalmisteeseen satunnaistetuilla potilailla ja 0,27 (-1,00; 2,50) natriumoksibaattiin satunnaistetuilla potilailla.

Taulukko 8. Yhteenveto tutkimuksesta 13-005 lapsilla ja nuorilla

Hoitoryhmä	Potilaiden määrä	Viikoittaisten katapleksiakohtausten määrä (mediaani)		
		Lähtötaso (eli vakaan annoksen jakson viimeiset 2 viikkoa)	Kaksoissokkojakso	Muutos lähtötasosta
Lumevalmiste	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoksibaatti	31	3,50	3,77	0,27
p-arvo				< 0,0001

Tehtäessä ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysit ikäryhmittäin (7–11-vuotiaat ja 12–17-vuotiaat) havaittiin samankaltaiset tulokset. Kaksoissokotetun hoitojakson aikana 7–11-vuotiailla tutkittavilla mediaani (Q1, Q3) muutos lähtötasosta viikoittaisten katapleksiakohtausten määrässä oli 18,32 (7,58; 35,75) lumevalmisteeseen satunnaistetuilla tutkittavilla ja 0,13 (-1,15; 2,05) natriumoksibaattiin satunnaistetuilla tutkittavilla (p < 0,0001). Kaksoissokotetun hoitojakson aikana 12–17-vuotiailla tutkittavilla mediaani (Q1, Q3) muutos lähtötasosta viikoittaisten katapleksiakohtausten määrässä oli 9,39 (1,08; 16,12) lumevalmisteeseen satunnaistetuilla tutkittavilla ja 0,58 (-0,88; 2,58) natriumoksibaattiin satunnaistetuilla tutkittavilla (p = 0,0044).

Kaksoissokotetun hoitojakson aikana mediaani (Q1, Q3) muutos toissijaisessa päätetapahtumassa (ESS-pisteiden muutos) lähtötasosta (käynnillä 3 vakaan annoksen jakson lopussa) ESS-CHAD-pisteissä (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent) oli 3,0

(1,0; 5,0) lumevalmisteeseen satunnaistetuilla tutkittavilla ja 0,0 (-1,0; 2,0) natriumoksaattiin satunnaistetuilla tutkittavilla. Lähtötasosta tapahtuneen järjestyksimuutoksen vertailu hoitojen välillä oli tilastollisesti merkittävä ($p = 0,0004$) analysoitaessa ANCOVA-mallinnuksella, joka sisälsi hoidon tekijänä ja järjestyksen lähtötasoarvon kovariaattina. Lumevalmisteeseen satunnaistetuilla tutkittavilla oli keskimäärin korkeammat ESS-pisteet (CHAD) lähtötasolla verrattuna natriumoksaattiin satunnaistettuihin.

Taulukko 9. Yhteenveto ESS-pisteistä (CHAD) kaksoissokotetun hoitojakson aikana (tehoryhmä)

Hoitoryhmä	Potilaiden määrä	Muutos ESS-pisteissä (CHAD) (mediaani)		
		Lähtötaso (käynti 3 vakaan annoksen jakson lopussa)	Kaksoissokotetun hoitojakson loppu (käynti 4)	Muutos lähtötasosta
Lumevalmiste	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoksaatti	31	8,0	9,0	0,0
p-arvo				0,0004

Lyhenteet: ESS (CHAD) = Epworthin unisuusasteikko lapsille ja nuorille (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents)

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu natriumoksaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Rasvapitoinen ruoka hidastaa ja heikentää imeytymistä. Natriumoksaatti eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, ja sen puoliintumisaika on 0,5–1 tuntia. Natriumoksaatin 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 natriumoksaatti 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 natriumoksaatin pitoisuudet plasmassa nousevat enemmän kuin suhteessa annokseen. Yli 4,5 g:n kerta-annoksia ei ole tutkittu. Natriumoksaatin 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

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

Biotransformaatio

Eläintutkimusten perusteella natriumoksaatti eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Trikarboksyylihappokierron (Krebsin kierto) ja toissijaisesti beeta-oksidaation kautta muodostuu hiilidioksidia ja vettä. Pääasialliseen reittiin kuuluu sytosolinen NADP⁺-entsyymi GHB-dehydrogenaasi, joka katalysoi natriumoksaatin 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-ketoglutaraatin läsnä ollessa. Vaihtoehtoinen biotransformaatioreitti on beeta-oksidaatio 3,4-dihydroksibutyyraatin 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.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Natriumoksibaatin tärkeät farmakokineettiset ominaisuudet ovat pediatrisilla potilailla samat kuin aikuisilla tehdyissä natriumoksibaatin farmakokineettisissä tutkimuksissa ilmoitetut.

Saman mg/kg-annoksen saaneilla pediatrisilla ja aikuisilla potilailla oli samanlaiset plasmapitoisuus-aikaprofiilit (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten rooli natriumoksibaatin eritymisessä 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 kehittymiseen ei pystytty yhdistämään toksisuuteen äidille. Kaneilla havaittiin lievää sikiötoksisuutta.

10 viikon toistetun annon toksisuustutkimuksessa nuorilla rotilla, joita hoidettiin syntymän jälkeen päivästä 21 päivään 90, natriumoksibaatti aiheutti haittavaikutuksia, myös kuolemia, ensimmäisellä hoitoviikolla eläinten ollessa 21–27 päivän ikäisiä, mikä vastaa noin 3–4 ikävuotta lapsilla. Akuutti toksisuus ilmeni altistuksilla, jotka alittivat pediatrien potilaiden odotetut altistukset, ja kuolemia edelsivät natriumoksibaattiin liittyvät kliiniset oireet (bradypnea, syvä hengitys, vähentynyt aktiivisuus, kävelyn koordinaatiovajeudet, heikentynyt korjausrefleksi) odotetun farmakologian mukaisesti. Tämän suhteellisen suuren toksisuuden syy ensimmäisen hoitoviikon aikana ei ole täysin selvä. Se saattaa liittyä siihen, että nuoret eläimet vaikuttavat osoittavan suurempaa systeemistä altistusta kuin vanhemmat nuoret rotat. Se saattaa johtua myös pentujen suuremmasta herkkyydestä natriumoksibaatille verrattuna vanhempiin nuoriin ja aikuisiin rottiin ja/tai toleranssin kehittymisilmiöstä. Alentunutta ruumiinpainoa ja ruoan kulutusta havaittiin myös samoin kuin aikuisilla, ja niiden lisäksi hengitysoireita (syvä ja hidas hengitys). Natriumoksibaatti ei aiheuttanut kasvun ja kehityksen haittavaikutuksia altistuksilla, jotka olivat 2–4 kertaa korkeampia kuin odotettu altistus lapsipotilaille suositellulla enimmäisannoksella (200 mg/kg/päivä alle 45 kg painavilla tai 9 g/kg/päivä \geq 45 kg painavilla pediatriisilla potilailla).

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 jyrsijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

- Puhdistettu vesi
- Omenahappo pH:n säätämiseen
- Natriumhydroksidi pH:n säätämiseen

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 pakkauskoko

180 ml liuosta meripihkanvärisessä soikeassa, tilavuudeltaan 200 ml PET-pullossa, jossa on polyetyleeninen, lapsiturvallinen suljin.

Jokaisessa pakkauksessa on lisäksi polypropyleeninen ja polyetyleeninen annosruisku, polyetyleeninen adapteri ja kaksi polypropyleenistä annosmittaa ja polyetyleeniset lapsiturvalliset sulkimet.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratorio Reig Jofré, S.A.
Gran Capitan 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Mtnr: 35712.

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.10.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.11.2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Natriumoxibat Reig Jofre 500 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller 500 mg natriumoxibat.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium (91 mg/ml)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning.

Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av narkolepsi med kataplexi hos vuxna patienter, ungdomar och barn från 7 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling bör påbörjas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av narkolepsi. Läkaren ska strikt följa kontraindikationerna, varningarna och försiktighetsåtgärderna.

Dosering

Vuxna

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 per 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 Natriumoxibat Reig Jofre

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 följa en rekommendation för att minska natriumintaget (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Vuxna och barn från 7 års ålder som väger minst 15 kg:

Natriumoxibat Reig Jofre administreras oralt två gånger per natt. Doseringsrekommendationer anges i tabell 1.

Tabell 1 Rekommenderad dosinsättning och titrering för pediatrika patienter

Patientens vikt	Initial total daglig dos (tagen som två uppdelade doser)*	Titreringsregim (tills klinisk effekt uppnås)	Rekommenderad maximal total daglig dos
15 kg till < 20kg	≤ 1g/dag	≤ 0,5g/dag/vecka	0,2 g/kg/dag
20 kg till < 30kg	≤ 2 g/dag	≤ 1 g/dag/vecka	
30 kg till < 45 kg	≤ 3g/dag	≤ 1g/dag/vecka	
≥ 45 kg	≤ 4,5g/dag	≤ 1,5g/dag/vecka	9 g/dag

*Vid sänggående och 2,5 till 4 timmar senare. För barn som sover mer än 8 timmar per natt ska natriumoxibat ges efter sänggående medan barnet ligger till sängs, uppdelat i två lika stora doser med 2,5 till 4 timmars mellanrum.

Dosen ska gradvis titreras tills effekt uppnås, baserat på effekt och tolerabilitet (se avsnitt 4.4). Minst en till två veckor rekommenderas mellan dosökningar. Dosrekommendationer för natriumoxibat (initial dos, titreringsregim och maximal dos) för pediatrika patienter baseras på kroppsvikt. För att säkerställa att rätt dos natriumoxibat administreras är det därför viktigt att kontrollera vikten på patienter med jämna mellanrum, särskilt under titreringsfasen.

Rekommenderad maximal total daglig dos är 0,2 g/kg/dag hos pediatrika patienter som väger mindre än 45 kg. För pediatrika patienter som väger 45 kg eller mer är den maximala dagliga dosen 9 g/dag.

Säkerhet och effekt för natriumoxibat hos barn under 7 år har inte fastställts och därför rekommenderas inte natriumoxibat till patienter under 7 års ålder. Barn som väger mindre än 15 kg ska inte få natriumoxibat.

Administreringssätt

Natriumoxibat Reig Jofre ska intas oralt vid sänggåendet och igen 2,5 till 4 timmar senare. Det rekommenderas att båda doserna Natriumoxibat Reig Jofre förbereds samtidigt inför sänggåendet.

Natriumoxibat Reig Jofre tillhandahålls tillsammans med en graderad mätspruta och två 75 ml doseringsbägare med barnskyddande lock. Varje uppmätt dos av Natriumoxibat Reig Jofre måste dispenserar i doseringsbägaren och spädas ut med 60 ml vatten före intag. Eftersom mat signifikant minskar biotillgängligheten av natriumoxibat bör både vuxna och pediatrika patienter ha ätit minst flera (2-3) timmar före intag av den första dosen Natriumoxibat Reig Jofre vid sänggåendet. Vuxna och pediatrika patienter bör i fortsättningen försöka att uppnå samma tidsskillnad mellan intag av dosen och måltider. Dosen ska intas inom 48 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

Natriumoxibat Reig Jofre har potential att inducera andningsdepression

Andningsdepression och CNS-depression

Natriumoxibat har även potential att orsaka andningsdepression. Före behandling bör patienterna utvärderas med avseende på sömnapné och försiktighet bör iaktas vid övervägande om behandling. Apné och andningsdepression har setts hos fastande friska personer efter ett enstaka intag av 4,5 g (två gånger den rekommenderade startdosen). Under övervakning efter marknadsintroduktion har det observerats att natriumoxibat kan predisponera patienter för en kvävande känsla under sömnen. Patienter bör utfrågas rörande tecken på depression av centrala nervsystemet (CNS) eller andningsdepression. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med underliggande andningsproblem. Patienter bör övervakas med avseende på tecken på andningsdepression under behandling. På grund av den högre risken för sömnapné bör patienter med BMI ≥ 40 kg/m² 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 förskrivare 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.

- *Topiramat*

Kliniska observationer av koma och ökade plasmakoncentrationer av GHB har förekommit efter samtidig administrering av natriumoxibat och topiramat. Patienter bör därför varnas för användning av topiramat 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 rutinmässigt 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 affektiva störningar (inklusive depressionssjukdom, ångest och bipolär sjukdom), självmordsförsök och psykos bör följas speciellt noggrant med hänsyn till uppkomst av depressiva symtom och/eller självmordstankar under behandling med natriumoxibat. Egentlig depression är en kontraindikation för användning av Natriumoxibat Reig Jofre (se avsnitt 4.3).

Om en patient får urin- eller fekal-inkontinens under terapi med natriumoxibat bör forskrivaren 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 eller självskada bör finnas i åtanke för alla patienter som går i sömnen. Därför bör episoder av sömngång utvärderas fullständigt och lämplig intervention övervägas.

Pediatrisk population

Övervakning under titreringsfasen

Patientens tolerabilitet ska övervakas noga vid varje dosökning under titreringsfasen, särskilt med avseende på potentiella tecken på depression av centrala nervsystemet (CNS) eller

andningsdepression. Noga övervakning inkluderar att föräldern/vårdnadshavaren observerar barnets andning efter intag av natriumoxibat, för att bedöma om det föreligger avvikelser i andningen under de två första timmarna, till exempel häftig andning, sömnapné eller cyanos av läppar/ansikte. Om avvikelser i andningen observeras, ska sjukvården kontaktas. Om någon avvikelse noteras efter den första dosen, ska den andra dosen inte administreras. Om ingen avvikelse noteras kan den andra dosen administreras. Den andra dosen ska inte ges tidigare än 2,5 timmar eller senare än 4 timmar efter den första dosen. I enskilda fall, till exempel om det är osäkert att föräldern/vårdnadshavaren kan hantera noggrann övervakning enligt beskrivningen, rekommenderas inte natriumoxibat, såvida inte medicinsk övervakning av behandlingen kan ordnas.

Om det är tveksamt att en dos har administrerats, ska dosen inte administreras igen för att minska risken för överdos.

Vikt förlust

Viktminskning är vanligt hos patienter som behandlas med natriumoxibat (se avsnitt 4.8). Det är viktigt att kontrollera vikten på pediatrika patienter med jämna mellanrum, särskilt under titreringsfasen, för att säkerställa att rätt dos av natriumoxibat administreras (se avsnitt 4.2).

Neuropsykiatriska händelser

För barn och ungdomar är det extra viktigt att noga bedöma potentiella suicidala beteenden eller depressiva tillstånd innan behandlingen med natriumoxibat påbörjas (se avsnitt 4.8), samt att övervaka eventuella behandlingsrelaterade biverkningar.

Alkohol och CNS-dämpande medel

Med tanke på risken för alkoholintag hos ungdomar, noteras att alkohol ytterligare kan förstärka de CNS- och andningsdepressiva effekterna av natriumoxibat hos barn/ungdomar som tar natriumoxibat (se avsnitt 4.5).

Natriumintag

Detta läkemedel innehåller 182,24 mg natrium per 1 g natriumoxibat, vilket motsvarar 9,11 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium (2 g natrium för vuxna).

Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 82 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag av natrium.

Natriumoxibat Reig Jofre anses ha ett högt natriuminnehåll. Detta ska särskilt beaktas för patienter som har ordinerats en saltfattig kost.

En rekommendation om att minska natriumintaget bör noggrant övervägas vid behandling av patienter med hjärtsvikt, hypertension eller nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.9).

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.

Utbildningsmaterial

Utbildningsmaterial kommer att tillhandahållas till förskrivande läkare och patienter/vårdare för att ge viktig information om Natriumoxibat Reig Jofre. I materialet betonas särskilt att en initial bedömning måste göras av pediatrika patienter med avseende på tillväxt och inlärningsförmåga samt att eventuella biverkningar eller beteendeförändringar (socialt och inlärningsmässigt) ska rapporteras till barnets läkare.

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 Reig Jofre 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).

Topiramet

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

När det gäller pediatrika patienter orienteras läkare och föräldrar eller vårdare om att när den dagliga dosen i förhållande till kroppsvikten överskrider 0,1 g/kg/dag, kan väntetiden vara längre än 6 timmar beroende på individuell sensitivitet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Kliniska studier

Säkerhetsprofilen var kvalitativt samma i studier med vuxna respektive pediatrika patienter.

Hos vuxna var 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.

Hos vuxna fastställdes effekt och säkerhet av natriumoxibat vid behandling av narkolepsisymtom 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 hos vuxna 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 vuxna försökspersoner och sammanfattas i avsnitt 4.5.

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); 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, dåsighet, 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, kvävande känsla

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/urinträngningar, nokturi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet, berusningskänsla, perifert ödem

Undersökningar

Vanliga: förhöjt blodtryck, viktninskning

Skador och 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.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

I den pediatrika populationen fastställdes effekten och säkerheten för natriumoxibat för behandling av narkolepsi med kataplexisymtom i en dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterbaserad, randomiserad utsättningsstudie i fas 2/3.

I en studie med barn och ungdomar var de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna enures (18,3 %), illamående (12,5 %), kräkningar (8,7 %), viktninskning (8,7 %), minskad aptit (6,7 %), huvudvärk (5,8 %) och yrsel (5,8 %). Därutöver rapporterades självmordstankar (1 %) och akut psykos (1 %). (se avsnitt 4.4 och 6).

Hos vissa barn mellan 7 och < 18 år har uppföljning efter marknadsföring visat att natriumoxibat satts ut på grund av onormalt beteende, aggression och humörsvängningar.

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

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 stridslöst 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 samt acidosis 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. Hypernatremi med metabol alkalos har rapporterats vid samtidig

användning av NaCl-infusion.

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 medvetslösa 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, men har rapporterats i fall av acidosis på grund av överdosering med GHB. 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

Verkningsmekanism

Natriumoxibat är ett CNS-dämpande medel som minskar excessiv dagtidssömnhet 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 befärma slow (delta) wave-sömn och konsolidera nattsömn. Natriumoxibat som administreras före nattsömn ökar stadium 3- och 4-sömn och ökar sömnlåten 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.

Vuxna

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 2. 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/ESS/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 – överdriven dagsömnighet (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 överdriven dagsömnighet mätt genom Epworth Sleepiness Scale (ESS), och ändringen i den totala svårighetsgraden hos patientens narkolepsisymtom värderat av prövaren genom mätningar av Clinical Global Impression of Change (CGI-c).

Tabell 3 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 4 Sammanfattning av CGI-c i studie 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
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 dagsömnighet 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 effektivitetsmålet var överdriven dagsömnighet mätt genom objektiv respons i MWT.

Tabell 5 Sammanfattning av MWT i studie 2

STUDIE 2

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.

Tabell 6 Sammanfattning av resultaten i studie 3

Dosering	Antal patienter	Kataplexiattacker		
Studie 3		Utgångsläge (baseline)	Median av ändring från utgångsläget (baseline)	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
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 obindad 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 7 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.

Pediatrik population

Effekten av natriumoxibat hos pediatrika patienter med narkolepsi med kataplexi har fastställts i en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsstudie.

Denna studie påvisade den kliniska effekten av natriumoxibat vid behandling av kataplexi och överdriven dagsömnighet (EDS; excessive daytime sleepiness) hos pediatrika

patienter med narkolepsi.

63 patienter randomiserades i effektpopulationen, där det primära effektivitetsmättet var förändringen av antalet kataplexiattacker per vecka mellan de två sista veckorna av perioden med stabil dos och den dubbelblinda perioden.

Under den dubbelblinda perioden var medianvärdet (Q1, Q3) för förändring från utgångsläget (dvs. de två sista veckorna av perioden med stabil dos) av antalet kataplexiattacker per vecka 12,71 (3,44; 19,77) för patienter som randomiserats till placebo och 0,27 (-1,00; 2,50) för patienter som randomiserats till natriumoxibat.

Tabell 8 Sammanfattning av resultaten i studie 13–005 hos barn/ungdomar

Behandlingsgrupp	Antal patienter	Antal kataplexiattacker per vecka (median)		
		Utgångsläge (dvs. de sista 2 veckorna med stabil dos)	Dubbelblind period	Förändring från studiestart
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoxibat	31	3,50	3,77	0,27
p-värde				< 0,0001

När subgruppsanalyser per åldersgrupp (7–11 år och 12–17 år) genomfördes för det primära effektivitetsmättet, observerades liknande resultat. Under den dubbelblinda behandlingsperioden, hos patienter i åldern 7 till 11 år, var medianförändringen (Q1, Q3) av antalet kataplexiattacker per vecka jämfört med utgångsläget 18,32 (7,58; 35,75) för patienter som randomiserats till placebo och 0,13 (-1,15; 2,05) för patienter som randomiserats till natriumoxibat ($p < 0,0001$). Under den dubbelblinda behandlingsperioden, hos patienter i åldern 12 till 17 år, var medianförändringen (Q1, Q3) av antalet kataplexiattacker per vecka jämfört med utgångsläget 9,39 (1,08; 16,12) för patienter som randomiserats till placebo och 0,58 (-0,88; 2,58) för patienter som randomiserats till natriumoxibat ($p = 0,0044$).

Under den dubbelblinda behandlingsperioden var medianförändringen (Q1, Q3) av det sekundära effektivitetsmättet (förändring av ESS-poäng) från utgångsläget (som inträdde vid besök 3, slutet av perioden med stabil dos) på skalan ESS-CHAD (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent) 3,0 (1,0; 5,0) för patienter som randomiserats till placebo och 0,0 (-1,0; 2,0) för patienter som randomiserats till natriumoxibat. Jämförelsen mellan behandlingarna av förändringen i poängnivå från utgångsläget var statistiskt signifikant ($p = 0,0004$) vid analys med en ANCOVA-modell som inbegrep behandling som en faktor och poängnivå vid utgångsläget som kovariat. Studiedeltagare som randomiserats till placebo hade i genomsnitt högre poäng på ESS (CHAD) vid utgångsläget jämfört med deltagare som fick natriumoxibat.

Tabell 9 Sammanfattning av poäng på ESS (CHAD) under den dubbelblinda behandlingsperioden (effektpopulation)

Behandlingsgrupp	Antal patienter	Förändring av poäng på ESS (CHAD; median)		
		Utgångsläge (besök 3 som utgjorde slutet av perioden med stabil dos)	Slutet av den dubbelblinda behandlingsperioden (besök 4)	Förändring från studiestart
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoxibat	31	8,0	9,0	0,0
p-värde				0,0004

Förkortningar: ESS (CHAD) = Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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 icke-linjär 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 µg/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 µg/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 β -oxidation. I den primära elimineringsvägen är ett cytosoliskt NADP⁺-förbundet enzym, GHB-dehydrogenas, inblandat vilket katalyserar omvandlingen av natriumoxibat till succinylsemialdehyd, som sedan metaboliseras till succinylsyra av enzymet 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 α -ketoglutarat. En alternativ väg för metabolism omfattar β -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 µg/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.

Särskilda populationer

Äldre

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

Pediatrisk population

De huvudsakliga farmakokinetiska egenskaperna för natriumoxibat hos pediatrika studiedeltagare är samma som de som rapporterats i farmakokinetiska studier av natriumoxibat hos vuxna.

Pediatrika och vuxna studiedeltagare som fick samma dos räknat i mg/kg har liknande profiler för plasmakoncentration-tid. (se avsnitt 4.2)

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 reduktion 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 sederig, 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 mutagen eller klastogen 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 1000 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.

I en 10 veckor lång toxicitetsstudie med upprepade doser som genomfördes på juvenila råttor från dag 21 till 90 efter födsel, gav natriumoxibat biverkningar, inklusive mortalitet, under den första behandlingsveckan, när djuren var 21 till 27 dagar gamla. Detta motsvarar en ungefärlig ålder på 3–4 år hos barn. Akut toxicitet uppträdde vid exponeringar under de som förväntades hos pediatrika patienter och mortalitet föregicks av kliniska tecken som var relaterade till natriumoxibat (bradypné, djupa andetag, minskad aktivitet, okontrollerad gång, försämrad balansreflex), vilket överensstämmer med förväntad farmakologi för läkemedlet. Det är inte helt klart varför denna

relativt starkare toxicitet under den första behandlingsveckan uppkommer. Det skulle kunna ha samband med att unga djur verkar uppvisa högre systemisk exponering än äldre juvenila råttor. Det skulle också kunna bero på att råttungar har högre sensitivitet för natriumoxibat jämfört med äldre juvenila och vuxna råttor, och/eller toleransutvecklingsfenomen. Minskad kroppsvikt och matintag observerades också, på samma sätt som hos vuxna, med ytterligare tecken på andningsavvikelse (djup och långsam andning). Natriumoxibat gav inte biverkningar på tillväxt och utveckling upp till exponeringsnivåer som var 2 till 4 gånger högre än den exponering som förväntas vid den maximala rekommenderade dosen hos pediatrika studiedeltagare (200 mg/kg/dag hos pediatrika patienter med en kroppsvikt under 45 kg eller 9 g/dag för pediatrika patienter med en kroppsvikt ≥ 45 kg).

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

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

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 den tillredda lösningen 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 samt särskild utrustning för användning

180 ml lösning i en bärnstensfärgad oval 200 ml PET-flaska försluten med en barnskyddande förslutning gjord av polyeten.

Varje kartong innehåller dessutom en doseringsspruta gjord av polypropen och polyeten, flaskadapter gjord av polyeten och två doseringsbägare gjorda av polypropen med barnskyddande lock gjorda av polyeten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorio Reig Jofré, S.A.
Gran Capitan 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mtnr: 35712.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.10.2019
Datum för den senaste förnyelsen: 21.11.2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.10.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats www.fimea.fi.