

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Natriumoxibat Kalceks 500 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 500 mg natriumoxibat.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar till svagt opaliserande färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av narkolepsi med kataplexi hos vuxna patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Rekommenderad startdos är 4,5 g/dag natriumoxibat uppdelad i två lika stora doser på 2,25 g/dos. Dosen bör titreras tills effekt uppnås baserat på effektivitet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4) upp till maximalt 9 g/dag uppdelat i två lika stora doser på 4,5 g/dos. Detta genom att justera upp eller ned i dosökningar på 1,5 g/dag (dvs 0,75 g/dos). Minst en till två veckor rekommenderas mellan dosökningarna. Dosen på 9 g/dag får ej överskridas på grund av risken för allvarliga biverkningar vid doser på 18 g/dag eller däröver (se avsnitt 4.4).

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

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

Utsättning av behandlingen

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

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

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Natriumoxibat ska intas oralt vid sänggåendet och igen 2,5 till 4 timmar senare. Det rekommenderas att båda doserna natriumoxibat förbereds samtidigt inför sänggåendet. Natriumoxibat Kalceks tillhandahålls tillsammans med en graderad doseringsspruta och två 90 ml doseringskoppar med barnskyddande lock. Varje uppmätt dos av Natriumoxibat Kalceks måste dispenserar i doseringskoppen och spädas ut med 60 ml vatten före intag. Eftersom mat signifikant minskar biotillgängligheten av natriumoxibat bör patienten ha ätit minst flera (2-3) timmar före intag av den första dosen natriumoxibat vid sänggåendet. Patienterna bör i fortsättningen försöka att uppnå samma tidsskillnad mellan intag av dosen och måltider. Dosen ska intas inom 24 timmar efter beredning (se avsnitt 6.3), 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 Kalceks har potential att inducera andningsdepression
--

Andningsdepression och CNS-depression

Natriumoxibat har även potential att orsaka andningsdepression. Apné och andningsdepression har setts hos fastande friska personer efter ett enstaka intag av 4,5 g (två gånger den rekommenderade startdosen). Patienter bör utfrågas rörande tecken på depression av centrala nervsystemet (CNS) eller andningsdepression. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med underliggande andningsproblem. På grund av den högre risken för sömnapné bör patienter med BMI ≥ 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 beteendeeavvikelse när patienter behandlas med natriumoxibat kräver noggrann och omedelbar utvärdering.

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

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

Sömngång har rapporterats hos patienter i kliniska prövningar med natriumoxibat. Det är oklart om några eller alla dessa episoder överensstämmer med äkta somnambulism (en parasomni som inträffar under non-REM-sömn) eller med någon annan specifik medicinsk störning. Risker för skada bör

finnas i åtanke för alla patienter som går i sömnen. Därför bör episoder av sömngång utvärderas fullständigt och lämplig intervention övervägas.

Natriumintag

Detta läkemedel innehåller 0,41 g natrium per 2,25 g dos, motsvarande 20% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för natrium.

Den maximala dagliga dosen av detta läkemedel motsvarar 80% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för natrium.

Natriumminnehållet i Natriumoxibat Kalceks anses vara högt. Detta bör särskilt tas i beaktande för de patienter som ordinerats saltfattig kost.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Sömninducerande medel

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

Tramadol

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

Antidepressiva

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

Modafinil

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

Omeprazol

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

Ibuprofen

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

Diklofenak

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

Läkemedel som hämmar GHB dehydrogenas

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

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

Topiramat

Farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner kan inte uteslutas när natriumoxibat används tillsammans med topiramat, eftersom kliniska observationer av koma och ökade plasmakoncentrationer av GHB har rapporterats hos en patient(er) vid samtidig behandling med natriumoxibat och topiramat (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 sönmönstret har observerats hos ammade spädbarn till exponerade mödrar. Dessa förändringar kan vara förenliga med effekterna av natriumoxibat på nervsystemet. Natriumoxibat ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Under åtminstone 6 timmar efter intag av natriumoxibat ska patienter inte ägna sig åt några aktiviteter som kräver fullständig mental uppmärksamhet eller motorisk koordination, som att använda maskiner eller köra bil. Från det att patienterna först börjar ta natriumoxibat tills de vet huruvida detta läkemedel har kvarstående effekter på dem dagen efter, bör de vara extremt försiktiga vid bilkörning, användning av tunga maskiner eller vid utförande av någon annan uppgift som kan vara farlig eller kräver full mental uppmärksamhet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-klassificering av organsystem.

Uppskattning av förekomst: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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, balansrubbningar, koncentrationssvårigheter, hypestesi, parestesi, dåsigheit, dysgeusi

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

Ingen känd frekvens: krampanfall, medvetslöshet, dyskinesi

Ögon

Vanliga: dimsyn

Öron och balansorgan

Vanliga: vertigo

Ingen känd frekvens: tinnitus

Hjärtat

Vanliga: hjärtklappning

Blodkärl

Vanliga: hypertoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: dyspné, snarkningar, nästäppa

Ingen känd frekvens: andningsdepression, sömnapné

Magtarmkanalen

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

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

Mindre vanliga: fekal-inkontinens

Ingen känd frekvens: muntorrhet

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hyperhidros, utslag

Ingen känd frekvens: urtikaria, angioödem, seborré

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: artralgi, muskelspasmer, ryggvärk

Njurar och urinvägar

Vanliga: nattlig enures, urininkontinens

Ingen känd frekvens: pollakisuri/urinträngningar, nokturi

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: asteni, trötthet, berusningskänsla, perifert ödem

Undersökningar

Vanliga: förhöjt blodtryck, viktninskning

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer

Vanliga: fallolycka

Beskrivning av vissa biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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

Behandling

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

Ingen tillbakagång av natriumoxibats CNS-depressiva verkan kan förväntas vid administration av flumazenil. Det finns inte tillräckliga bevis för att rekommendera användning av naloxon vid

behandling av överdosering med GHB. Användning av hemodialys och andra former av extrakorporeala metoder att avlägsna läkemedel på har inte studerats vid överdosering med natriumoxibat. På grund av natriumoxibats snabba metabolism är emellertid sådana åtgärder inte befogade.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Natriumoxibat är ett CNS-dämpande medel som minskar excessiv 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 befrämja 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.

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

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

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

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

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

Tabell 2 Sammanfattning av ESS i studie 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS; intervall 0-24)				
Dosgrupp [g/d (n)]	Utgångsläge (baseline)	Slutpunkt	Median av ändring från utgångsläget	Ändring från utgångsläget jämfört med placebo (p-värde)
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	<0,001

Tabell 3 Sammanfattning av CGI-c i studie 1

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 dagtidssömnhet 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 effektivitetsmåttet var excessiv dagtidssömnhet mätt genom objektiv respons i MWT.

Tabell 4 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 effektivitetsmåttet i denna studie var frekvensen av kataplexianfall.

Table 5 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 oblandad natriumoxibat i 7 till 44 månader. Patienterna randomiserades till fortsatt behandling med natriumoxibat i deras fastställda doser eller till placebo. Studie 4 var specifikt designad för att utvärdera den fortsatta effekten av natriumoxibat efter långtidsanvändning. Det primära effektivitetsmålet i denna studie var frekvensen av kataplexianfall.

Tabell 6 Sammanfattning av resultaten i studie 4

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Djurförsök indikerar att metabolism är den huvudsakliga elimineringsvägen för natriumoxibat, vid vilken koldioxid och vatten bildas via citronsyracykeln (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 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 citronsyracykeln för att resultera i omvandling till koldioxid och vatten. Inga aktiva metaboliter har identifierats.

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

Eliminering

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

Äldre

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

Pediatrik population

Natriumoxibats farmakokinetik hos barn under 18 år har inte undersökts.

Nedsatt njurfunktion

Njuren har inte en signifikant roll i eliminationen av natriumoxibat; ingen effekt av njurfunktionen på natriumoxibats farmakokinetik är att förvänta.

Nedsatt leverfunktion

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

Ras

Raseffekter på natriumoxibats metabolism har inte utvärderats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Behandlingsrelaterade kliniska symtom var i huvudsak 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 mutagent eller klastogent i in vitro- och in vivo-försök.

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

GHB hade ingen effekt på parning, allmän fertilitet eller spermaparametrar och orsakade inte embryofetal toxicitet hos råttor exponerade för upp till 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 diperioden i F1-djur vid hög dos. Samband mellan dessa utvecklingseffekter och maternell toxicitet kunde inte fastställas. I kaniner observerades en viss fostertoxicitet. Studier visar att GHB orsakar en unik diskriminativ effekt som i vissa avseenden liknar effekten av alkohol, morfin och vissa GABA-liknande läkemedel. Självadministreringsstudier på råttor, möss och apor har gett motstridiga resultat medan tolerans mot GHB liksom korstolerans mot alkohol och baklofen tydligt har demonstrerats hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

5 år.
Öppnad förpackning: 90 dagar.
Efter spädning i doseringskopp ska beredningen användas inom 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.
Förvaringsanvisningar för läkemedel efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

180 ml lösning i en 200 ml bärnstensfärgad PET-flaska som är stängd med en barnskyddande förslutning bestående av säkerhetsförselat lock av polypropen/HDPE med en insats av polyeten.

Varje kartong innehåller en flaska, en flaskadapter (av LDPE) att trycka fast, en graderad doseringsspruta av polypropen/polyeten (graderad för dosering från 1,5 g till 4,5 g), två doseringskoppar av polypropen med barnskyddande skruvlock av HDPE.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda krav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58334

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-09-23

Datum för förnyat godkännande: 2024-07-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-07