

11. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Natriumoxybat "Reig Jofre", oral opløsning**

**0. D.SP.NR.**

30996

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Natriumoxybat "Reig Jofre"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning indeholder 500 mg natriumoxybat.

Hjælpestoffer med kendt effekt: Natrium (91 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning

Klar, farveløs opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af narkolepsi med katapleksi hos voksne patienter, unge og børn fra 7 år.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør påbegyndes og fortsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af narkolepsi. Læger skal nøje overholde kontraindikationer, advarsler og forsigtighedsregler.

Dosering

Voksne

Den anbefalede startdosis er 4,5 g natriumoxybat/dag fordelt på to lige store doser á 2,25 g. Dosis bør titreres til effekt baseret på virkning og tolerabilitet (se pkt. 4.4) til en maksimal dosis på 9 g/dag fordelt på to lige store doser á 4,5 g ved op-eller nedjustering i intervaller på 1,5 g/dag (dvs. 0,75 g/dosis). Det anbefales, at der minimum går 1 til 2 uger mellem hver øgning af dosis. Den daglige dosis på 9 g bør ikke overskrides på grund af muligheden for svære symptomer ved doser på 18 g eller mere/dag (se pkt. 4.4).

Enkeltdoser på 4,5 g bør ikke gives, med mindre patienten tidligere er titreret til dette dosisniveau.

Ved samtidig administration af natriumoxybat og valproat (se pkt. 4.5) bør dosis af natriumoxybat reduceres med 20 %. Når natriumoxybat og valproat administreres samtidigt, er den anbefalede startdosis af natriumoxybat 3,6 g/dag, som administreres oralt fordelt på to lige store doser a ca. 1,8 g. Hvis der er behov for samtidig behandling med natriumoxybat og valproat, bør patientens respons og tolerabilitet monitoreres og dosis tilpasses i overensstemmelse hermed (se pkt. 4.4).

Ophør med Natriumoxybat "Reig Jofre"-behandlingen

Effekten ved ophør med natriumoxybat har ikke været systematisk evalueret i kontrollerede, kliniske studier (se pkt. 4.4).

Hvis patienten ophører med at tage lægemidlet i mere end 14 dage i træk, bør titrering genoptages fra laveste dosis.

Særlige populationer

*Ældre*

Ældre patienter skal monitoreres nøje for hæmning af motoriske og/eller kognitive funktioner under behandling med natriumoxybat (se pkt. 4.4.).

*Nedsat leverfunktion*

Den initiale dosis bør halveres til alle patienter med nedsat leverfunktion, og respons på dosisøgninger skal monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Alle patienter med nedsat nyrefunktion bør overveje anbefaling om reducering af natriumindtag (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Unge og børn fra 7 år med en legemsvægt på mindst 15 kg:

Natriumoxybat "Reig Jofre" administreres oralt to gange om natten. Doseringsanbefalinger findes i tabel 1.

**Tabel 1 Anbefalet dosisinitiering og -titrering af natriumoxybat til pædiatriske patienter**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Patientens vægt | Samlet daglig initialdosis (tages i 2 opdelte doser)\* | Titreringsregime (til klinisk effekt) | Anbefalet maksimal samlet daglig dosis |
| 15 kg - < 20 kg | ≤ 1 g/dag | ≤ 0,5 g/dag/uge | 0,2 g/kg/dag |
| 20 kg - < 30 kg | ≤ 2 g/dag | ≤ 1 g/dag/uge |
| 30 kg - < 45 kg | ≤ 3 g/dag | ≤ 1 g/dag/uge |
| ≥ 45 kg | ≤ 4,5 g/dag | ≤ 1,5 g/dag/uge | 9 g/dag |

\*Ved sengetid og 2,5 til 4 timer senere. Hos børn, der sover mere end 8 timer pr. nat, kan natriumoxybat gives efter sengetid, når barnet er i sengen, i to lige store doser med 2,5 til 4 timers mellemrum.

Dosis bør titreres gradvist til virkning baseret på effektivitet og tolerabilitet (se pkt. 4.4). Det anbefales, at der minimum går 1 til 2 uger mellem hver dosisøgning. Dosisanbefalinger for Natriumoxybat (initialdosis, titreringsregime og maksimal dosis) til pædiatriske patienter er baseret på legemsvægt. Derfor skal patienternes legemsvægt kontrolleres med regelmæssige mellemrum, især under titrering, for at sikre, at den korrekte dosis natriumoxybat administreres.

Den anbefalede maksimale samlede daglige dosis er 0,2 g/kg/dag hos pædiatriske patienter, der vejer mindre end 45 kg. Hos pædiatriske patienter, der vejer 45 kg eller mere, er den maksimale samlede daglige dosis 9 g/dag.

Ved samtidig administration af natriumoxybat og valproat (se pkt. 4.5), bør dosis af natriumoxybat reduceres med 20 %, f.eks. 4,8 g/dag i stedet for 6 g/dag.

Natriumoxybats sikkerhed og virkning hos børn under 7 år er ikke klarlagt, og natriumoxybat anbefales derfor ikke til børn under 7 år. Børn, der vejer under 15 kg, bør ikke få natriumoxybat.

Administration

Natriumoxybat "Reig Jofre" bør indtages oralt ved sengetid og igen 2,5 til 4 timer senere. Det anbefales, at begge doser Natriumoxybat "Reig Jofre" klargøres samtidigt før sengetid.

Natriumoxybat "Reig Jofre" leveres med en målesprøjte med måleinddeling og to 75 ml doseringsbægre med børnesikret låg. Hver afmålt dosis Natriumoxybat "Reig Jofre" skal hældes i doseringsbægret og fortyndes med 60 ml vand før indtagelsen. Da mad signifikant nedsætter biotilgængeligheden af natriumoxybat, bør både voksne og pædiatriske patienter spise senest flere (2-3) timer før indtagelse af den første dosis Natriumoxybat "Reig Jofre" ved sengetid. Voksne og pædiatriske patienter bør altid overholde samme tidsinterval mellem dosering og måltider. Efter fortynding skal opløsningen indtages inden for 48 timer; hvis opløsningen ikke anvendes inden for 24 timer, skal den kasseres.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Patienter med major depression.
* Patienter med succinylsemialdehyddehydrogenasemangel.
* Patienter i behandling med opioider eller barbiturater.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| **Natriumoxybat "Reig Jofre" har potentiale til at fremkalde respirationsdepression** |

Respirationsdepression og CNS-depression

Natriumoxybat har også potentiale til at fremkalde respirationsdepression. Patienterne bør vurderes for søvnapnø før behandling, og der skal udvises forsigtighed, når behandling overvejes. Apnø og respirationsdepression har været observeret hos fastende raske personer efter et enkelt indtag på 4,5 g (det dobbelte af den anbefalede startdosis). I forbindelse med overvågning efter markedsføring er det observeret, at brugen af natriumoxybat kan prædisponere patienterne for kvælningsfornemmelse under søvn. Patienter bør udspørges angående tegn på depression af centralnervesystemet (CNS) eller respirationsdepression. Særlig forsigtighed bør udvises over for patienter med en underliggende respirations­lidelse. Patienterne bør monitoreres for tegn på respirationsdepression under behandlingen. På grund af øget risiko for søvnapnø bør patienter med et BMI ≥40 kg/m2 monitoreres nøje, mens de tager natriumoxybat.

Ca. 80 % af patienterne, som blev behandlet med natriumoxybat i kliniske studier, fortsatte brugen af CNS-stimulantia. Hvorvidt dette havde en effekt på respirationen om natten, er uvist. Før øgning af natriumoxybatdosis (se pkt. 4.2) bør den ordinerende læge være opmærksom på, at søvnapnø forekommer hos op til 50 % af patienter med narkolepsi.

* + - *Benzodiazepiner*

På grund af muligheden for øget risiko for respirationsdepression bør samtidig brug af benzodiazepiner og natriumoxybat undgås.

* *Alkohol og CNS-deprimerende lægemidler*

Kombineret brug af alkohol eller ethvert CNS-deprimerende lægemiddel og natriumoxybat kan resultere i potensering af natriumoxybats CNS-deprimerende virkning samt øget risiko for respirationsdepression. Derfor bør patienter advares mod at indtage alkohol sammen med natriumoxybat.

* *Gamma-hydroxybutyrat (GHB)-dehydrogenase-hæmmere*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som samtidig behandles med valproat eller andre GHB-dehydrogenase-hæmmere, da der er set farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner, når natriumoxybat administreres samtidigt med valproat (se pkt. 4.5). Hvis der er behov for samtidig administration, skal dosisjustering overvejes (se pkt. 4.2). Derudover bør patientens respons og tolerabilitet nøje monitoreres og dosis tilpasses i overensstemmelse hermed.

* *Topiramat*

Der har været kliniske observationer af koma og forhøjet GHB-plasmakoncentration efter samtidig administration af natriumoxybat og topiramat. Derfor bør patienter advares mod at bruge topiramat sammen med natriumoxybat (se pkt. 4.5).

Misbrugspotentiale og afhængighed

Natriumoxybat, som er et natriumsalt af GHB, er et CNS-depressivt aktivt stof med velkendt misbrugspotentiale. Før behandlingen bør lægen evaluere patienter med tidligere stofmisbrug eller disposition for udvikling af stofmisbrug. Patienterne bør monitoreres rutinemæssigt, og ved mistanke om misbrug bør natriumoxybat seponeres.

Der har været rapporteret tilfælde af afhængighed efter ulovlig brug af GHB ved hyppigt gentagne doser (18 til 250 g/dag) ud over det terapeutiske dosisinterval. Selv om der ikke er klar evidens for, at patienter i behandling med natriumoxybat i terapeutiske doser skulle kunne blive afhængige, kan dette ikke udelukkes.

Patienter med porfyri

Natriumoxybat anses ikke for sikkert til patienter med porfyri, da det har vist sig at føre til porfyri hos dyr og i *in vitro*-systemer.

Neuropsykiatriske forhold

Patienter kan blive konfuse under behandling med natriumoxybat. Hvis dette sker, bør patienten evalueres grundigt, og passende intervention bør overvejes på individuel basis. Andre neuropsykiatriske forhold inkluderer angst, psykose, paranoia, hallucinationer og agitation. Udvikling af tankeforstyrrelser, herunder tanker om at begå voldelige handlinger (herunder at skade andre) og/eller adfærdsmæssige abnormiteter, når patienter er i behandling med natriumoxybat, kræver omhyggelig og omgående evaluering.

Udvikling af depression, mens patienter er i behandling med natriumoxybat, kræver omhyggelig og omgående evaluering. Patienter med tidligere affektive lidelser (herunder depressiv sygdom, angst og bipolar lidelse), suicidalforsøg og psykose bør monitoreres særligt omhyggeligt med hensyn til udvikling af depressive symptomer og/eller suicidale tanker under behandling med natriumoxybat. Brug af Natriumoxybat "Reig Jofre" er kontraindiceret til patienter med major depression (pkt. 4.3).

Hvis en patient oplever inkontinens for urin eller afføring under natriumoxybatbehandling, bør den ordinerende læge tilstræbe, at der foretages undersøgelser for at udelukke underliggende ætiologi.

Der er rapporteret søvngængeri hos patienter, som i kliniske studier er behandlet med natriumoxybat. Det er uklart, om nogle eller alle disse episoder svarer til egentlig somnabulisme (en parasomni, der opstår under non-REM-søvn) eller til en anden specifik medicinsk lidelse. Risikoen for skade eller selvpåført skade bør tages i betragtning hos enhver patient, som går i søvne. Derfor skal episoder med søvngængeri evalueres grundigt, og passende foranstaltninger skal overvejes.

Pædiatrisk population:

Monitorering under titreringsfasen

Patientens tolerabilitet, især med hensyn til potentielle tegn på centralnervesystems- og respirationsdepression, skal monitoreres nøje ved hver dosisøgning under titrering. Omhyggelig monitorering bør omfatte, at forældrene/omsorgspersonerne observerer barnets vejrtrækning efter indtagelse af natriumoxybat for at vurdere, om der er abnormitet i vejrtrækningen i de første 2 timer, f.eks. højlydt vejrtrækning, søvnapnø, læbe-/ansigtscyanose. Hvis der observeres unormal vejrtrækning, skal der søges lægehjælp. Hvis der bemærkes abnormitet efter den første dosis, bør den anden dosis ikke administreres. Hvis der ikke bemærkes abnormitet, kan den anden dosis administreres. Den anden dosis bør ikke gives tidligere end 2,5 timer eller senere end 4 timer efter den første dosis. I individuelle tilfælde, f.eks. hvis det er usikkert, om forældrene/omsorgspersonerne kan varetage omhyggelig monitorering som beskrevet, anbefales natriumoxybat ikke, medmindre der kan arrangeres lægeligt opsyn med behandlingen.

Hvis der er tvivl om administration af en dosis, må der ikke administreres endnu en dosis; dette er for at reducere risikoen for overdosering.

*Vægttab*

Vægttab er almindeligt blandt patienter, der får behandling med natriumoxybat (se pkt. 4.8). Hos pædiatriske patienter er det vigtigt, at deres vægt kontrolleres med regelmæssige mellemrum, især under dosistitrering, for at sikre, at den korrekte dosis natriumoxybat administreres (se pkt. 4.2).

*Neuropsykiatriske hændelser*

Der skal udvises særlig forsigtighed hos børn og unge i forhold til vurdering af potentielle suicidale eller depressive tilstande, før behandling med natriumoxybat påbegyndes (se pkt. 4.8), og for at monitorere eventuelle behandlingsrelaterede hændelser.

*Alkohol- og CNS-depressiva*

I betragtning af risikoen for alkoholindtag blandt unge, skal det bemærkes, at alkohol kan øge natriumoxybats CNS- og respirationsdepressive virkninger yderligere hos børn – unge, der tager natriumoxybat (se pkt. 4.5).

Natriumindtagelse

Dette lægemiddel indeholder 182,24 mg natrium pr. 1 g natriumoxybat-dosis, svarende til 9,11 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Den maksimale daglige dosis af dette lægemiddel svarer til 82 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium.

Natriumoxybat "Reig Jofre" anses som havende ”højdosis” natrium. Dette bør især tages i betragtning hos personer, der følger en diæt med lavt natriumindhold.

Anbefaling om at reducere natriumindtag bør nøje overvejes ved behandling af patienter med hjertesvigt, hypertension eller nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.9).

Ældre

Der er meget begrænset erfaring med behandling med natriumoxybat hos ældre patienter. Ældre patienter bør derfor monitoreres nøje for hæmmet motorisk og/eller kognitiv funktion under behandling med natriumoxybat.

Epilepsipatienter

Krampeanfald er set hos patienter behandlet med natriumoxybat. Hos patienter med epilepsi, er sikkerhed og virkning af natriumoxybat ikke blevet klarlagt; derfor kan brug heraf ikke anbefales.

Rebound-effekt og abstinenssymptomer

Effekten ved ophør med natriumoxybat har ikke været systematisk evalueret i kontrollerede, kliniske studier. Hos nogle patienter kan katapleksi vende tilbage med øget frekvens ved ophør med natriumoxybatbehandling, men dette kan dog skyldes den naturlige variabilitet af sygdommen. Selv om erfaring fra kliniske studier med natriumoxybat til narkolepsi-/katapleksipatienter i terapeutiske doser ikke udviser klar evidens for abstinenssymptomer, er der i sjældne tilfælde observeret episoder med insomnia, hovedpine, angst, svimmelhed, søvnforstyrrelser, somnolens, hallucinationer og psykotiske lidelser efter ophør med GHB.

Uddannelsesmateriale

Ordinerende læger og patienter/omsorgspersoner vil få udleveret uddannelsesmateriale, der indeholder vigtige oplysninger om Natriumoxibat "Reig Jofre". Materialet vil især understrege, at der hos pædiatriske patienter skal foretages en initial vurdering af patienten med hensyn til vækst- og indlæringsevne, og at der udover eventuelle bivirkninger skal indberettes eventuelle adfærdsændringer (sociale og indlæringsmæssige) til barnets læge.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kombineret brug af alkohol og natriumoxybat kan resultere i forstærkning af natriumoxybats CNS- depressive virkning. Patienter bør advares mod indtagelse af enhver form for alkoholisk drik i forbindelse med natriumoxybat.

Natriumoxybat bør ikke anvendes i kombination med sedative hypnotika eller andre CNS-depressive lægemidler.

*Sedativa hypnotika*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne med natriumoxybat (enkelt dosis på 2,25 g) og lorazepam (enkelt dosis på 2 mg) og zolpidemtartrat (enkelt dosis på 5 mg) viste ingen farmakokinetiske interaktioner. Øget søvnighed blev observeret efter samtidig administration af natriumoxybat (2,25 g) og lorazepam (2 mg). Farmakodynamisk interaktion med zolpidem er ikke blevet vurderet. Når højere doser på op til 9 g natriumoxybat/dag kombineres med højere doser hypnotikum (inden for det anbefalede dosisinterval) kan farmakodynamiske interaktioner med symptomer på CNS-depression og/eller respirationsdepression ikke udelukkes (se pkt. 4.3).

*Tramadol*

Et interaktionsstudie hos raske voksne med natriumoxybat (enkelt dosis på 2,25 g) og tramadol (enkelt dosis på 100 mg) viste ingen farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion. Når højere doser på op til 9 g natriumoxybat/dag kombineres med højere doser opioider (inden for det anbefalede dosisinterval) kan farmakodynamiske interaktioner med symptomer på CNS-depression og/eller respirationsdepression ikke udelukkes (se pkt. 4.3).

*Antidepressiva*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne viste ingen farmakokinetiske interaktioner mellem natriumoxybat (enkelt dosis på 2,25 g) og de antidepressiva protriptylinhydrochlorid (enkelt dosis på 10 mg) og duloxetin (60 mg ved steady state). Der sås ingen additiv effekt på søvnighed, når man sammenlignede enkeltdoser af natriumoxybat alene (2,25 g) og natriumoxybat (2,25 g) i kombination med duloxetin (60 mg ved steady state). Antidepressiva har været anvendt til behandling af katapleksi. En mulig additiv effekt af antidepressiva og natriumoxybat kan ikke udelukkes.

Bivirkningsfrekvensen øges, når natriumoxybat administreres sammen med tricykliske antidepressiva.

*Modafinil*

Et interaktionsstudie hos raske voksne viste ingen farmakokinetisk interaktion mellem natriumoxybat (enkelt dosis på 4,5 g) og modafinil (enkelt dosis på 200 mg). Natriumoxybat har været administreret sammen med CNS-stimulerende lægemidler hos ca. 80 % af patienterne i kliniske studier med narkolepsi. Hvorvidt dette påvirkede respirationen om natten, er ikke kendt.

*Omeprazol*

Samtidig administration af omeprazol har ingen klinisk signifikant effekt på natriumoxybats farmakokinetik. Dosis af natriumoxybat kræver derfor ingen justering, når det gives sammen med proton-pumpe-hæmmere.

*Ibuprofen*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne viste ingen farmakokinetiske interaktioner mellem natriumoxybat og ibuprofen.

*Diclofenac*

Lægemiddelinteraktionsstudier hos raske voksne viste ingen farmakokinetiske interaktioner mellem natriumoxybat og diclofenac. Samtidig administration af natriumoxybat og diclofenac hos raske frivillige reducerede den nedsatte opmærksomhed forårsaget af administration af natriumoxybat alene målt ved psykometriske tests.

*GHB-dehydrogenase-hæmmere*

Da natriumoxybat metaboliseres af GHB-dehydrogenase, er der en potentiel risiko for interaktion med lægemidler, som stimulerer eller hæmmer dette enzym (f.eks. valproat, phenytoin og ethosuximid) (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af natriumoxybat (6 g pr. dag) med valproat (1.250 mg pr. dag) resulterede i en stigning i den systemiske eksponering for natriumoxybat med ca. 25 %, men ingen signifikant ændring i Cmax. Der blev ikke observeret påvirkning af valproats farmakokinetik. De farmakodynamiske virkninger, herunder øget forringelse af den kognitive funktion og søvnighed, var større ved samtidig administration end ved administration af stofferne alene. Hvis der er behov for samtidig administration, bør patientrespons og tolerabilitet monitoreres og dosis om nødvendigt justeres (se pkt. 4.2).

*Topiramat*

Da der har været klinisk(e) observation(er) af koma og forhøjet GHB-plasmakoncentration hos patienter efter samtidig administration af natriumoxybat og topiramat, kan mulige farmakodynamiske og farmakokinetiske interaktioner ikke udelukkes ved samtidig administration af natriumoxybat og topiramat (se pkt. 4.4).

*In vitro-*studier med poolede, humane levermikrosomer indikerer, at natriumoxybat ikke signifikant hæmmer aktiviteten af de humane isoenzymer (se pkt. 5.2).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyrestudier har ikke påvist teratogenicitet, men embryonaldød er set i studier med både rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Data fra anvendelse af natriumoxybat hos et begrænset antal gravide kvinder, som blev eksponeret i 1. trimester, tyder på en mulig øget risiko for spontan abort. Der er ikke andre relevante epidemiologiske data tilgængelige. Begrænsede data fra anvendelse af natriumoxybat hos gravide kvinder i 2. og 3. trimester indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af natriumoxybat. Natriumoxybat bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Natriumoxybat og/eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Ændringer i søvnmønster er observeret hos ammede spædbørn fra eksponerede mødre, som kan være konsistent med natriumoxybats påvirkninger af nervesystemet. Natriumoxybat bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende natriumoxybats virkning på fertilitet. GHB har ikke forårsaget negative virkninger relateret til fertilitet i studier med han- og hunrotter ved doser på op til 1.000 mg/kg/dag.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Natriumoxybat påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

I mindst 6 timer efter indtagelse af natriumoxybat må patienter ikke deltage i aktiviteter, som kræver fuld mental opmærksomhed eller motorisk koordination, såsom at betjene maskiner og køre bil.

Når patienter starter med at tage natriumoxybat og indtil de ved, om dette lægemiddel har en hangover-effekt til næste dag, bør de udvise særlig forsigtighed, når de kører bil og betjener maskiner eller udfører enhver anden opgave, som kan være farlig eller kræver fuld mental opmærksomhed.

Hos pædiatriske patienter skal læger og forældre eller omsorgspersoner være opmærksomme på, at, hvis forholdet mellem den daglige dosis og legemsvægten overstiger 0,1 g/kg/dag, ventetiden kan være længere end 6 timer, afhængigt af den individuelle følsomhed.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Kliniske studier

Sikkerhedsprofilen var kvalitativt den samme i studier med voksne og børn.

Hos voksne er de hyppigst rapporterede bivirkninger svimmelhed, kvalme og hovedpine, som optræder hos 10 % til 20 % af patienterne. De mest alvorlige bivirkninger er suicidalforsøg, psykose, respirationsdepression og kramper.

Natriumoxybats sikkerhed og virkning til behandling af narkolepsisymptomer hos voksne blev dokumenteret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med parallelle grupper med patienter, der havde narkolepsi med katapleksi med undtagelse af ét studie, hvor katapleksi ikke var et inklusionskriterium. Der blev også udført to fase 3 og et fase 2 dobbeltblinde, placebokontrollerede studier med parallelle grupper for at vurdere natriumoxybat til indikationen fibromyalgi hos voksne. Derudover blev der udført randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede, *crossover* lægemiddel­interaktions­studier med ibuprofen, diclofenac og valproat med raske voksne personer, og disse er opsummeret i pkt. 4.5.

Erfaring efter markedsføring

Ud over de bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier, er der også rapporteret bivirkninger efter markedsføring. Det er ikke altid muligt at estimere en pålidelig frekvens af deres forekomst i den befolkning, der skal behandles.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasser.

Frekvensinddeling: Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 og < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 og < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 og < 1/1.000); Meget sjælden (< 1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensinddeling er bivirkningerne opført efter faldende sværhedsgrad.

Infektioner og parasitære sygdomme

*Almindelig:* Nasopharyngitis, sinusitis

Immunsystemet

*Ikke almindelig*: Overfølsomhed

Metabolisme og ernæring

*Almindelig:* Anoreksi, nedsat appetit

*Ikke kendt:* Dehydrering, øget appetit

Psykiske forstyrrelser

*Almindelig:* Depression, katapleksi, angst, unormale drømme, konfusionstilstand, desorientering, mareridt, søvngængeri, søvnproblemer, søvnløshed, middelsvær søvnløshed, nervøsitet

*Ikke almindelig:* Suicidalforsøg, psykose, paranoia, hallucinationer, abnorm tankegang, agitation, initial søvnløshed

*Ikke kendt*: Suicidale tanker, drabstanker, aggression, eufori, søvnrelateret spiseforstyrrelse, panikanfald, mani/bipolar lidelse, vrangforestillinger, bruksisme, irritabilitet og øget libido

Nervesystemet

*Meget almindelig:* Svimmelhed, hovedpine

*Almindelig:* Søvn paralyse, somnolens, tremor, balanceproblemer, opmærksomhedsforstyrrelser, hypæstesi, paræstesi, sedation, dysgeusi

*Ikke almindelig:* Myoklonus, amnesi, *restless legs* syndrom (RLS)

*Ikke kendt:* Kramper, tab af bevidsthed, dyskinesi

Øjne

*Almindelig:* Sløret syn

Øre og labyrint

*Almindelig:* Vertigo

*Ikke kendt:* Tinnitus

Hjerte

*Almindelig:* Palpitationer

Vaskulære sygdomme

*Almindelig:* Hypertension

Luftveje, thorax og mediastinum

*Almindelig:* Dyspnø, snorken, nasal kongestion

*Ikke kendt:* Respirationsdepression, søvnapnø, kvælningsfornemmelse

Mave-tarm-kanalen

*Meget almindelig:* Kvalme (hyppigheden af kvalme er højere hos kvinder end hos mænd)

*Almindelig:* Opkastning, diaré, smerter i øvre abdomen

*Ikke almindelig*: Fækal inkontinens

*Ikke kendt:* Mundtørhed

Hud og subkutane væv

*Almindelig:* Hyperhidrose, udslæt

*Ikke kendt:* Urticaria, angioødem, seborrhea

Knogler, led, muskler og bindevæv

*Almindelig:* Artralgi, muskelspasmer, rygsmerter

Nyrer og urinveje

*Almindelig:* Natlig enurese, urininkontinens

*Ikke kendt:* Pollakisuri/imperiøs vandladning, nykturi

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

*Almindelig:* Asteni, træthed, følelse af at være fuld, perifere ødemer

Undersøgelser

*Almindelig:* Blodtryksforhøjelse, vægttab

Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer

*Almindelig:* Fald

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hos nogle patienter kan katapleksi vende tilbage med en hyppigere frekvens, når natriumoxybat behandling ophører, men dette kan være på grund af den naturlige variabilitet af sygdommen. Skønt erfaring fra kliniske studier med natriumoxybat til narkolepsi-/katapleksipatienter i terapeutiske doser ikke udviser klar evidens for et seponeringssyndrom, er der i sjældne tilfælde observeret bivirkninger i form af insomnia, hovedpine, angst, svimmelhed, søvnforstyrrelser, somnolens, hallucinationer, og psykotiske tilstande ved ophør med GHB.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Hos den pædiatriske population blev natriumoxybats virkning og sikkerhed ved behandling af narkolepsi med katapleksisymptomer fastlagt i et fase 2/3 dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicenter-tilbagetrækningsstudie.

I et studie med børn og unge var de hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE'er) enurese (18,3 %), kvalme (12,5 %), opkastning (8,7 %) og vægttab (8,7 %), nedsat appetit (6,7 %), hovedpine (5,8 %), svimmelhed (5,8 %). Der blev også rapporteret bivirkninger med suicidale tanker (1 %) og akut psykose (1 %) (se pkt. 4.4 og pkt. 5). Hos nogle børn mellem 7 og < 18 år har overvågning efter markedsføringen vist, at natriumoxybat blev seponeret på grund af unormal adfærd, aggression og humørændringer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Information om tegn og symptomer forbundet med overdosering med natriumoxybat er begrænset. De fleste data stammer fra ulovlig brug af GHB. Natriumoxybat er natriumsaltet af GHB. Abstinenssymptomer er observeret uden for det terapeutiske interval.

Symptomer

Patienter har udvist varierende grad af nedsat bevidsthed, som kan skifte hurtigt mellem en konfus, agiteret kampberedt tilstand med ataksi og koma. Emesis (selv ved bevidsthedssløring), diaphorese, hovedpine, og hæmmede psykomotoriske færdigheder kan ses. Sløret syn har været rapporteret.

Tiltagende dybde af koma er observeret ved højere doser samt acidose. Myoklonus og tonisk-kloniske anfald har været rapporteret. Der er rapporteret tilfælde med kompromitteret respirationsfrekvens og -dybde og tilfælde med livstruende respirationsdepression, som gjorde intubation og ventilation nødvendig.

Cheyne-Stokes respiration og apnø er set. Bradykardi og hypotermi kan forekomme i forbindelse med bevidstløshed, lige så vel som muskulær hypotoni, men med intakte senereflekser. Bradycardi har responderet på intravenøs administration af atropin. Der er rapporteret tilfælde af hypernatriæmi med metabolisk alkalose i forbindelse med samtidig brug af NaCl-infusion.

Behandling

Ventrikelskylning bør overvejes ved mistanke om samtidig indtagelse af andre stoffer. Da emese kan opstå i tilfælde af bevidsthedssløring, skal passende lejring (aflåst sideleje) og beskyttelse af luftvejene ved intubation sikres. Selv om brækrefleksen kan forsvinde hos dybt komatøse patienter, kan selv bevidstløse patienter modarbejde intubation, og *rapid sequence induction* (uden brug af sedativa) bør overvejes.

Der kan ikke forventes ophævelse af den CNS-depressive effekt af natriumoxybat ved administration af flumazenil. Der er utilstrækkelig evidens til at anbefale brug af naloxon til behandling af en overdosis med GHB. Brug af hæmodialyse og andre metoder til ekstrakorporal lægemiddelelimination har ikke været undersøgt i forbindelse med natriumoxybatoverdosisPå grund af den hurtige metabolisme af natriumoxybat kan disse tiltag imidlertid ikke betale sig.

**4.10 Udlevering**

A§4NB (kopieringspligtigt; kun til sygehuse og efter ordination af speciallæger i neurologi.

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på centralnervesystemet, ATC-kode: N 07 XX 04.

Virkningsmekanisme

Natriumoxybat er et CNS-depressivt lægemiddel, som nedsætter udtalt søvnighed og katapleksi i dagtimerne hos patienter med narkolepsi og modificerer søvnmønsteret, hvilket reducerer afbrudt nattesøvn. Den præcise mekanisme for natriumoxybats effekt er ukendt, men det antages, at natriumoxybat virker ved at promovere slow (delta) wave-søvn og konsolidere nattesøvnen.

Natriumoxybat, administreret før nattesøvnen, øger søvnstadie 3 og 4 og øger søvnlatens, mens det reducerer frekvensen af sleep onset REM-perioder (SOREMPs). Andre mekanismer, som stadig mangler at blive klarlagt, kan også være involveret. I den kliniske forsøgsdatabase fortsatte mere end 80 % af patienterne med samtidig anvendelse af stimulerende midler.

Voksne

Natriumoxybats effektivitet til behandling af narkolepsisymptomer, blev dokumenteret i fire randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede multicenterstudier med parallelle grupper (studie 1, 2, 3 og 4) med patienter, der havde narkolepsi med katapleksi, en undtagelse var studie 2, hvor katapleksi ikke var et inklusionskrav. Samtidig anvendelse af stimulerende midler var tilladt i alle studier (undtaget den aktive behandlingsfase i studie 2); antidepressiva blev seponeret før den aktive behandling i alle studier med undtagelse af studie 2. I hvert studie blev den daglige dosis fordelt på to lige store doser. Hver nat blev den første dosis indtaget ved sengetid og den anden dosis blev indtaget 2,5 til 4 timer senere.

**Tabel 2 Sammenfatning af kliniske studier ved anvendelse af natriumoxybat til behandling af narkolepsi**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie** | **Primær effekt** | **N** | **Sekundær effekt** | **Varighed** | **Aktiv behandling og dosering**  **(g/d)** |
| Studie 1 | EDS (ESS); CGIc | 246 | MWT/Sleep Architechure/ Katapleksi/Naps/FOSQ | 8 uger | Natriumoxybat 4,5-9 |
| Studie 2 | EDS (MWT) | 231 | Sleep Architecture/ ESS/CGIc/Naps | 8 uger | Natriumoxybat 6-9  Modafinil 200-600 mg |
| Studie 3 | Katapleksi | 136 | EDS (ESS)/CGIc/Naps | 4 uger | Natriumoxybat 3-9 |
| Studie 4 | Katapleksi | 55 | Ingen | 4 uger | Natrium-oxybat 3-9 |

EDS – *Excessive daytime sleepiness* (udtalt søvnighed om dagen); ESS – *Epworth Sleepiness Scale* (Epsworths skala for søvnighed);

MWT – *Maintenance of Wakefulness Test* (test for opretholdelse af vågenhed); Naps – *Number of inadvertent daytime naps* (antal utilsigtede episoder med blunden i løbet af dagen);

CGIc – *Clinical Global Impression of Change* (klinisk global vurdering af ændring);

FOSQ – *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire* (funktionelle resultater fra spørgeskema om søvn)

Studie 1 inkluderede 246 patienter med narkolepsi og omfattede en uges optitreringsfase. De primære målinger af virkning omfattede ændringer i udtalt søvnighed i dagtimerne, målt iht. Epworth Sleepiness Scale (ESS), samt ændringen i den overordnede alvorlighed af patientens narkolepsisymptomer, vurderet af den ansvarlige læge for undersøgelsen ved brug af *Clinical Global Impressions of Change* (CGI-c)-målingen.

**Tabel 3 Sammenfatning af ESS i studie 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Epworth Sleepiness Scale (ESS; range 0-24)** | | | | |
| Doseringsgruppe [g/d (n)] | *Baseline* | Slutværdi | Median af afvigelse fra *baseline* | Afvigelse fra *baseline* sammenlignet med placebo (p-værdi) |
| 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 |

**Tabel 4 Sammenfatning af CGI-c i studie 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)** | | |
| Dosisgruppe [g/d (n)] | Responderende patienter\*  N (%) | Afvigelse fra *baseline* sammenlignet med placebo (p-værdi) |
| 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 |

\* CGI-c data blev analyseret således, at responderende patienter blev defineret som de patienter, der fik det rigtig meget bedre eller meget bedre.

Studie 2 sammenlignede effekten af oralt administreret natriumoxybat, modafinil og natriumoxybat + modafinil, med placebo til behandling af søvnighed i dagtimerne ved narkolepsi. I den 8 ugers dobbeltblinde periode tog patienterne enten modafinil som fast dosis eller tilsvarende placebo.

Natriumoxybatdosis og den ækvivalerende placebodosis var på 6 g/dag de første 4 uger og blev øget til 9 g/dag i de resterende 4 uger. Den primære måling af virkning var udtalt søvnighed i dagtimerne, målt ved objektiv respons i MWT.

**Tabel 5 Sammenfatning af MWT i studie 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **STUDIE 2** | | | | |
| Dosisgruppe | *Baseline* | Slutværdi | Den gennemsnitlige afvigelse fra  *baseline* | Slutværdi sammenlignet med  placebo |
| Placebo (56) | 9,9 | 6,9 | -2,7 | - |
| Natriumoxybat (55) | 11,5 | 11,3 | 0,16 | < 0,001 |
| Modafinil (63) | 10,5 | 9,8 | -0,6 | 0,004 |
| Natriumoxybat + Modafinil (57) | 10,4 | 12,7 | 2,3 | < 0,001 |

Studie 3 involverede 136 narkolepsipatienter med moderat til alvorlig katapleksi (median på 21 katapleksianfald pr. uge) ved *baseline*. De primære målinger af virkning i dette studie omfattede frekvensen af katapleksianfald.

**Tabel 6 Sammenfatning af resultat i studie 3**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Dosering** | **Antal patienter** | **Katapleksianfald** | | |
| Studie 3 | | *Baseline* | Median af afvigelse fra *baseline* | Afvigelse fra *baseline* sammenlignet med placebo (p-værdi) |
|  |  | Median af anfald/uge | | |
| 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 involverede 55 narkolepsipatienter, som ikke-blindet havde taget natriumoxybat i 7 til 44 måneder. Patienterne randomiseredes til fortsat behandling med natriumoxybat i deres fastsatte doser eller til placebo. Studie 4 var specifikt designet til vurdering af den fortsatte virkning af natriumoxybat efter langtidsbrug. Den primære måling af virkning i dette studie omfattede hyppigheden af katapleksianfald.

**Tabel 7 Sammenfatning af resultat i studie 4**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlingsgruppe** | **Antal patienter** | | **Katapleksianfald** | | |
| Studie 4 | | | *Baseline* | Median af afvigelse fra *baseline* | Afvigelse fra *baseline* sammenlignet med placebo  (p-værdi) |
|  | | | Median af anfald/to uger | | |
| Placebo | | 29 | 4,0 | 21,0 | - |
| Natriumoxybat | | 26 | 1,9 | 0 | p <0,001 |

I studie 4 var svaret numerisk tilsvarende for patienter behandlet med doser på 6 til 9 g/dag, men ingen effekt observeredes hos patienter behandlet med lavere doser end 6 g/dag.

Pædiatrisk population

Effektiviteten af natriumoxybat hos pædiatriske patienter med narkolepsi med katapleksi blev dokumenteret i et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret multicentertilbagetrækningsstudie.

Dette studie påviste den kliniske virkning af natriumoxybat til behandling af katapleksi og ekstrem daglig søvnighed (EDS) ved narkolepsi hos pædiatriske personer.

63 patienter blev randomiseret i virkningspopulationen, hvor det primære virkningsendepunkt i dette studie var at ændre antallet af ugentlige katapleksianfald mellem de sidste to uger i perioden med fastsat dosis og den dobbeltblindede periode.

Under den dobbeltblindede periode var medianændringen (Q 1, Q 3) i forhold til *baseline* (dvs. de sidste 2 uger af perioden med fastsat dosis) i det ugentlige antal katapleksianfald 12,71 (3,44; 19,77) hos patienter randomiseret til placebo og 0,27 (-1,00; 2,50) hos patienter randomiseret til natriumoxybat.

**Tabel 8 Sammenfatning af resultater for studie 13-005 hos børn/unge**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlings­gruppe** | **Antal patienter** | **Ugentligt antal katapleksianfald (median)** | | |
| ***Baseline*** (dvs. sidste 2 uger af perioden med fastsat dosis) | **Dobbeltblindet periode** | **Ændring fra *baseline*** |
|  |  |  |
| Placebo | 32 | 4,67 | 21,25 | 12,71 |
| Natriumoxybat | 31 | 3,50 | 3,77 | 0,27 |
| p-værdi | | | | < 0,0001 |

Når der blev udført undergruppeanalyser efter aldersgruppe (7-11 år og 12-17 år) for det primære endepunkt, blev der observeret tilsvarende resultater. Under den dobbeltblindede behandlingsperiode blandt patienter fra 7 til 11 år var medianændringen (Q 1, Q 3) i forhold til *baseline* i det ugentlige antal katapleksianfald 18,32 (7,58; 35,75) for patienter randomiseret til placebo og 0,13 (-1,15; 2,05) for patienter randomiseret til natriumoxybat (p < 0,0001). Under den dobbeltblindede behandlingsperiode blandt patienter fra 12 til 17 år var medianændringen (Q 1, Q 3) i forhold til *baseline* i det ugentlige antal katapleksianfald 9,39 (1,08; 16,12) for patienter randomiseret til placebo og 0,58 (-0,88; 2,58) for patienter randomiseret til natriumoxybat (p = 0,0044).

Under den dobbeltblindede behandlingsperiode var medianændringen (Q 1, Q 3) for det sekundære endepunkt (ændring i ESS-scorer) i forhold til *baseline* (som fandt sted ved besøg 3 – slutningen af perioden med fastsat dosis) i *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent* scorer (ESSCHAD) 3,0 (1,0; 5,0) for patienter randomiseret til placebo og 0,0 (-1,0; 2.0) for patienter randomiseret til natriumoxybat. Sammenligningen af rangændringen i forhold til *baseline* mellem behandlinger var statistisk signifikant (p = 0,0004), når den blev analyseret med ANCOVA-modellering indeholdende behandling som en faktor og rang-baselineværdi som en kovariat. Patienter randomiseret til placebo havde i gennemsnit højere ESS (CHAD)-scorer ved *baseline* sammenlignet med patienter, der fik natriumoxybat.

**Tabel 9 Oversigt over ESS (CHAD)-score under den dobbeltblindede behandlingsperiode (virkningspopulation)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Behandlings­gruppe** | **Antal patienter** | **Ændring i ESS (CHAD)-score (median)** | | |
| ***Baseline*** (Besøg 3 – slutningen af perioden med fastsat dosis) | **Slutningen af den dobbeltblindede behandlingsperiode** (besøg 4**)** | **Ændring fra *baseline*** |
|  |  |  |
| Placebo | 32 | 11,0 | 12,0 | 3,0 |
| Natriumoxybat | 31 | 8,0 | 9,0 | 0,0 |
| p-værdi | | | | 0,0004 |

Forkortelser: ESS (CHAD) = *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents*

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Natriumoxybat absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration; absorptionen forsinkes og nedsættes ved indtagelse af måltider med højt fedtindhold. Det udskilles hovedsageligt ved metabolisme med en halveringstid på 0,5-1 time. Farmakokinetikken er ikke-lineær med øgning af arealet under plasmakoncentrations­kurven (AUC) *vs.* tidskurven på 3,8 gange, når dosis fordobles fra 4,5 g til 9 g. Farmakokinetikken ændres ikke med gentagne doser.

Absorption

Natriumoxybat absorberes hurtigt efter oral administration med en absolut biotilgængelighed på omkring 88 %. Gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentrationer (1. og 2. maksimum) efter administration af en daglig dosis på 9 g fordelt på to lige store doser givet med 4 timers mellemrum var henholdsvis 78 og 142 µg/ml. Den gennemsnitlige tid til peakplasmakoncentrationer (Tmax) strakte sig fra 0,5 til 2 timer i otte farmakokinetiske studier. Efter oral administration øges plasmaniveauer af natriumoxybat mere end proportionalt for hver dosisøgning. Enkeltdoser over 4,5 g har ikke været undersøgt. Administration af natriumoxybat umiddelbart efter et måltid med højt fedtindhold resulterede i forsinket absorption (gennemsnitlig Tmax steg fra 0,75 timer til 2,0 timer) og en reduktion i peak-plasmaniveau (Cmax) med gennemsnitligt 58 % og systemisk tilgængelighed (AUC) med 37 %.

Fordeling

Natriumoxybat er et hydrofilt stof med et tilsyneladende fordelingsvolumen på gennemsnitlig 190-384 ml/kg. Ved natriumoxybatplasmakoncentrationer fra 3 til 300 µg/ml er mindre end 1 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation

Dyrestudier tyder på, at metabolisme er den mest betydningsfulde udskillelsesvej for natriumoxybat ved produktion af kuldioxid og vand via Krebs’ cyklus og sekundært ved β-oxidation. Den primære vej involverer et cytosol NADP+-forbundet enzym, GHB-dehydrogenase, som katalyserer omdannelsen af natriumoxybat til succinylsemialdehyd, som derefter biotransformeres til succinylsyre af enzymet succinylsemialdehyd­dehydrogenase. Succinylsyre indgår i Krebs’ cyklus, hvor det metaboliseres til kuldioxid og vand. Et andet mitochondrielt oxidoreduktase-enzym, en transhydrogenase, katalyserer også omdannelsen til succinylsemialdehyd i tilstedeværelse af α-ketoglutarat. En alternativ biotransformationsvej involverer β-oxidation via 3,4-dihydroxybutyrat til Acetyl CoA, som derefter indgår i citronsyrecyklus, hvilket resulterer i dannelsen af kuldioxid og vand. Ingen aktive metabolitter er identificeret.

*In vitro* studier med poolede, humane levermicrosomer indikerer, at natriumoxybat ikke signifikant hæmmer aktiviteten af de humane isoenzymer: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, eller CYP3A op til en koncentration på 3 mM (378 µg/ml). Disse niveauer er væsentlig højere end dem, der opnås med terapeutiske doser.

Elimination

Udskillelse af natriumoxybat foregår næsten udelukkende ved biotransformation til kuldioxid, som derefter elimineres ved ekspiration. I gennemsnit forekommer mindre end 5 % uændret lægemiddel i human urin inden for 6 til 8 timer efter dosering. Fækal elimination er minimal.

Særlige populationer

Ældre

Hos et begrænset antal patienter over 65 år var natriumoxybats farmakokinetik ikke forskellig sammenlignet med patienter under 65 år.

Pædiatrisk population

Natriumoxybats vigtigste farmakokinetiske egenskaber hos pædiatriske patienter er tilsvarende dem, der er rapporteret i farmakokinetiske studier med natriumoxybat hos voksne.

Pædiatriske og voksne patienter, som får samme mg/kg dosis, har tilsvarende plasmakoncentrationtidsprofiler (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Fordi nyrerne ikke har en signifikant rolle i udskillelsen af natriumoxybat, er der ikke foretaget farmakokinetiske studier med patienter med nedsat nyrefunktion; ingen effekt af nyrefunktionen på natriumoxybats farmakokinetik er forventelig.

Nedsat leverfunktion

Natriumoxybat undergår signifikant præsystemisk (hepatisk first-pass) metabolisme. Efter en enkel oral dosis på 25 mg/kg fordobles AUC-værdier hos cirrotiske patienter med en tilsyneladende oral clearance-reduktion fra 9,1 hos raske voksne til 4,5 og 4,1 ml/min/kg henholdsvis i klasse A (uden ascites) og klasse C (med ascites). Eliminationshalveringstiden var signifikant længere i klasse C- og klasse A-patienter end i kontrolgruppen (mean t1/2 på 59 og 32 *vs.* 22 minutter). Startdosis bør halveres hos alle patienter med nedsat leverfunktion, og respons på dosisøgning bør monitoreres nøje (se pkt. 4.2).

Race

Raceeffekt på metabolisering af natriumoxybat er ikke undersøgt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Gentagen administration af natriumoxybat til rotter (90 dage og 26 uger) og til hunde (52 uger) resulterede ikke i nogen signifikante fund i den kliniske kemi og mikro- og makropatologi.

Behandlingsrelaterede kliniske tegn var hovedsagelig relateret til sedation, nedsat fødeindtagelse og sekundære forandringer i legemsvægt, vægtøgning og organvægt. Eksponeringen i rotter og hunde ved NOEL var lavere (~50 %) end hos mennesker. Natriumoxybat var ikke-mutagent og ikke-klastogent i in vitro- og in vivo-studier.

Gamma Butyrolacton (GBL), en pro-drug til GHB, som testedes ved eksponering svarende til den, som forventedes i mennesker (1,21-1,64 gange), er klassifiseret ved NTP som ikke-karcinogent hos rotter og muligvis karcinogent hos mus, på grund af en lille stigning i fæokromocytom, som var vanskelig at tyde på grund af høj dødelighed i højdosisgruppen. I et karcinogenicitetsstudie med rotter med oxybat identificeredes ingen substansrelaterede tumorer.

GHB havde ingen effekt på parring, almen fertilitet eller spermparametre og forårsagede ikke embryo-føtal toksicitet hos rotter, som blev eksponeret for op til 1.000 mg/kg/dag GHB (1,64 gange den humane eksponering udregnet i ikke-gravide dyr). Perinatal mortalitet steg og gennemsnitsvægten for unger blev nedsat i amningsperioden hos F1-dyr ved høje doser. Sammenhæng mellem disse udviklingseffekter og maternal toksicitet kunne ikke fastslås. Hos kaniner observeredes en vis fostertoksicitet.

I et toksicitetsstudie af 10 ugers varighed med gentagne doser hos unge rotter behandlet fra den 21. til den 90. postnatale dag, forårsagede natriumoxybat negative virkninger, herunder mortalitet under den første behandlingsuge, når dyrene var 21 til 27 dage gamle, hvilket svarer til en omtrentlig alder på 3-4 år hos børn. Akut toksicitet forekom ved eksponeringer mindre end dem, der var forventet hos pædiatriske patienter, og mortalitet var forudgået af natriumoxybat-relaterede kliniske tegn (bradypnø, dyb vejrtrækning, nedsat aktivitet, ukoordineret gang, svækket opretningsrefleks) i overensstemmelse med den forventede farmakologi. Årsagen til denne relativt kraftigere toksicitet under den første behandlingsuge er ikke fuldstændig klarlagt. Det kan hænge sammen med det faktum, at unge dyr lader til at udvise højere systemisk eksponering end ældre unge rotter. Det kan også skyldes ungers højere følsomhed over for natriumoxybat sammenlignet med ældre unge og voksne rotter og/eller et toleranceudviklingsfænomen. Nedsat legemsvægt og fødeindtagelse, der var tilsvarende den hos voksne, blev også observeret med supplerende respiratoriske tegn (dyb og langsom vejrtrækning). Natriumoxybat forårsagede ikke negative virkninger på vækst og udvikling op til eksponeringsniveauer, der var 2 til 4 gange højere end den forventede eksponering ved den maksimale anbefalede dosis hos pædiatriske patienter (200 mg/kg/dag hos pædiatriske patienter med en legemsvægt under 45 kg eller 9 g/dag hos pædiatriske patienter med en legemsvægt ≥45 kg).

Lægemiddeldiskriminationsstudier viser, at GHB forårsager en unik diskriminativ stimulus, som i visse henseender ligner den, som findes i alkohol, morfin og visse GABA-lignende lægemidler.

Selvadministrationsstudier med rotter, mus og aber har vist modstridende resultater, mens tolerance over for GHB samt krydstolerance med alkohol og baclofen tydeligt er demonstreret hos gnavere.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand, renset

Æblesyre til pH justering

Natriumhydroxid til pH justering

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter anbrud: 90 dage.

Efter fortynding i doseringsbægeret, skal opløsningen indtages inden for 24 timer.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brun 200 ml PET-flaske lukket med et børnesikret skruelåg af polyethylen, i æske.

Hver æske indeholder herudover en doseringssprøjte af polypropylen og polyethylen, en adapter af polyethylen samt to doseringsbægre af polypropylen med børnesikrede låg af polyethylen.

Pakningsstørrelser: 180 ml opløsning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendig markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratorio Reig Jofré, S.A.

Gran Capitan 10

08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

Spanien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

60453

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. december 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. oktober 2023