

1. LEGEMIDLETS NAVN

Oxiore 500 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 500 mg natriumoksybat.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Oxiore inneholder natrium, (se pkt.4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Miksturen er klar.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av narkolepsi med katapleksi hos voksne pasienter, ungdom og barn fra og med 7 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres av og følges opp under veiledning av en lege med erfaring i behandling av narkolepsi. Leger skal overholde kontraindikasjoner, advarsler og forsiktighetsregler nøye.

Dosering

Voksne

Den anbefalte startdosen er 4,5 g/dag natriumoksybat fordelt på to like doser på 2,25 g/dose. Dosen bør titreres til effekt ut fra effekt og tolerabilitet (se pkt. 4.4) opp til maksimalt 9 g/dag fordelt på to like doser på 4,5 g/dose ved å justere opp eller ned i trinn på 1,5 g/dag (dvs. 0,75 g/dose). Minst 1-2 uker anbefales mellom hver doseøkning. Dosen på 9 g/dag må ikke overskrides på grunn av muligheten for utvikling av alvorlige symptomer ved doser på 18 g/dag eller mer (se pkt. 4.4).

Enkelt doser på 4,5 g må ikke gis, med mindre pasienten tidligere er titrert til dette doseringsnivået.

Dersom natriumoksybat og valproat brukes samtidig (se pkt. 4.5), anbefales en reduksjon av natriumoksybatdosen med 20 %. Den anbefalte startdosen av natriumoksybat ved bruk samtidig med valproat er 3,6 g/dag, gitt peroralt og fordelt på to like doser på ca. 1,8 g. Dersom samtidig bruk er nødvendig, bør pasientens respons og tolerabilitet følges og dosen tilpasses deretter (se pkt. 4.4).

Seponering av natriumoksybat

Seponeringseffekter av natriumoksybat har ikke vært systematisk undersøkt i kontrollerte kliniske studier (se pkt. 4.4).

Hvis pasienten slutter å ta legemidlet i mer enn 14 etterfølgende dager, skal titrering startes på nytt fra den laveste dosen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Eldre pasienter bør følges nøye for svekket motorisk og/eller kognitiv funksjon når de tar natriumoksybat (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Startdosen bør halveres hos alle pasienter med nedsatt leverfunksjon, og responsen på doseøkninger bør følges nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Alle pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør vurdere veiledning for å redusere inntak av natrium (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Ungdom og barn fra og med 7 år som veier minst 15 kg:

Natriumoksybat administreres oralt to ganger hver kveld. Doseringsanbefalinger er angitt i tabell 1.

Tabell 1 Natriumoksybat, anbefalt startdose og titrering for pediatriske pasienter

Pasientens vekt	Total daglig startdose (fordelt på 2 doser)*	Dosetitrering (til klinisk effekt)	Anbefalt maksimal total daglig dose
15 kg – < 20 kg	≤ 1 gram/dag	≤ 0,5 gram/dag/uke	0,2 gram/kg/dag
20 kg – < 30 kg	≤ 2 gram/dag	≤ 1 gram/dag/uke	
30 kg – < 45 kg	≤ 3 gram/dag	≤ 1 gram/dag/uke	
≥ 45 kg	≤ 4,5 gram/dag	≤ 1,5 gram/dag/uke	9 gram/dag

*Ved leggetid og 2,5 til 4 timer senere. For barn som sover mer enn 8 timer per natt, kan natriumoksybat gis etter leggetid, mens barnet er i sengen, fordelt på to like doser med 2,5 til 4 timers mellomrom.

Dosen bør titreres gradvis til effekt vises innenfor akseptabel bivirkningsprofil (se pkt. 4.4).

Det anbefales minst én til to uker mellom doseøkningene. Doseringsanbefalinger for natriumoksybat (startdose, dosetitrering og maksimal dose) for pediatriske pasienter er basert på kroppsvekt. Pasientens kroppsvekt bør derfor kontrolleres regelmessig, spesielt under titrering, for å sikre at riktig dose natriumoksybat administreres.

Den anbefalte maksimale totale daglige dosen er 0,2 g/kg/dag hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 45 kg. For pediatriske pasienter som veier 45 kg eller mer er den maksimale totale daglige dosen 9 gram/dag.

Ved samtidig bruk av natriumoksybat og valproat (se pkt. 4.5), anbefales en reduksjon i natriumoksybatdosen med 20 %, f.eks. 4,8 gram/dag i stedet for 6 gram/dag.

Sikkerhet og effekt av natriumoksybat hos barn under 7 år har ikke blitt fastslått. Natriumoksybat anbefales derfor ikke til barn under 7 år. Barn under 15 kg bør ikke gis natriumoksybat.

Administrasjonsmåte

Oxiore skal tas peroralt ved leggetid og deretter 2,5 til 4 timer senere. Det anbefales at begge doser med Oxiore gjøres klare samtidig, når pasienten går til sengs.

Oxiore leveres sammen med en gradert målesprøyte og to 90 ml doseringsbegre med barnesikret lokk. Hver oppmålt dose av Oxiore må fylles i doseringsbegeret og fortynnes med 60 ml vann før inntak. Fordi mat signifikant reduserer biotilgjengeligheten av natriumoksybat bør både voksne og pediatriske pasienter spise minst flere (2-3) timer før inntak av den første dosen Oxiore ved leggetid. Voksne og pediatriske pasienter bør alltid la det gå like lang tid hver gang mellom inntak av dosen og måltider. Dosene skal tas innen 24

timer etter tilberedning, ellers skal de kastes.

Pasienten bør kun bruke sprøyten som leveres med Oxiore. Andre natriumoksybat produkter med forskjellige styrker er tilgjengelige, og utveksling av de forskjellige sprøyter fra forskjellige merker kan føre til overdose. Alvorlige bivirkninger, for eksempel pustebesvær, krampeanfall og psykose, kan inntreffe (se pkt. 4.8 "Bivirkninger" og pkt. 4.9 "Overdosering").

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Pasienter med alvorlig depresjon.
- Pasienter med suksin-semialdehyd-dehydrogenasemangel.
- Pasienter som behandles med opioider eller barbiturater.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Natriumoksybat kan potensielt induere respirasjonsdepresjon.

Respirasjons- og CNS-depresjon

Natriumoksybat kan også potensielt induere respirasjonsdepresjon. Pasienter bør vurderes med hensyn på søvnapné før behandling og forsiktighet bør utvises når behandling vurderes. Apné og respirasjonsdepresjon er observert hos en fastende, frisk person etter en enkeltdose på 4,5 g (to ganger anbefalt startdose). Under overvåkning etter markedsføring er det observert at natriumoksybat kan gjøre pasientene mer mottakelige for kvelningsfølelser under søvn. Pasienten bør spørres om tegn på depresjon av sentralnervesystemet (CNS) eller respirasjonen. Særlig forsiktighet bør utvises hos pasienter med en underliggende respiratorisk lidelse. Pasienter bør overvåkes for tegn på respirasjonsdepresjon under behandling. På grunn av høyere risiko for søvnapné, bør pasienter med BMI ≥ 40 kg/m² følges nøye opp ved bruk av natriumoksybat.

Omtrent 80 % av pasientene som fikk natriumoksybat i kliniske studier fortsatte å bruke CNS- stimulerende legemidler. Det er ukjent om dette påvirket respirasjonen gjennom natten. Før doseøkning med natriumoksybat, bør forskrivere være oppmerksomme på at søvnapné forekommer hos opptil 50 % av pasienter med narkolepsi.

- Benzodiazepiner

På grunn av mulig økt risiko for respirasjonsdepresjon, bør samtidig bruk av benzodiazepiner og natriumoksybat unngås.

- Alkohol og CNS-dempende legemidler

Kombinasjon av alkohol eller et annet CNS-dempende legemiddel og natriumoksybat kan gi forsterket CNS-dempende effekt av natriumoksybat og økt risiko for respirasjonsdepresjon. Pasienter bør derfor advares mot bruk av alkohol i forbindelse med bruk av natriumoksybat.

- Gammahydroksymørsyre (GHB)-dehydrogenasehemmere

Forsiktighet må utvises hos pasienter som får samtidig behandling med valproat eller andre GHB-dehydrogenasehemmere, fordi farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner er sett ved samtidig administrering av natriumoksybat og valproat (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk er nødvendig bør dosejustering overveies. I tillegg bør pasientens respons og tolerabilitet følges nøye og dosen tilpasses deretter.

- Topiramat

Det er gjort klinisk(e) observasjon(er) av koma og økt plasmakonsentrasjon av GHB etter samtidig administrering av natriumoksybat og topiramat. Pasienter bør derfor advares mot bruk av topiramat i forbindelse med bruk av natriumoksybat (pkt. 4.5).

Misbrukspotensial og avhengighet

Natriumoksybat, som er som natriumsaltet av GHB, er et CNS-dempende virkestoff med velkjent

misbrukspotensial. Før behandling bør leger vurdere pasienter med tanke på tidligere legemiddelmisbruk eller tilbøyelighet til dette. Pasienter bør følges opp regelmessig, og behandling med natriumoksybat bør avbrytes dersom misbruk mistenkes.

Det er rapportert tilfeller av avhengighet etter ulovlig bruk av GHB ved hyppig gjentatte doser (18 til 250 g/dag) over det terapeutiske doseområdet. Selv om det ikke er klare holdepunkter for at avhengighet kan oppstå hos pasienter som tar natriumoksybat i terapeutiske doser, kan denne muligheten ikke utelukkes.

Pasienter med porfyri

Natriumoksybat anses ikke å være sikkert hos pasienter med porfyri fordi det har vist å kunne utløse porfyri hos dyr eller i *in vitro*-systemer.

Nevropsykiatriske hendelser

Pasienter kan bli forvirret mens de behandles med natriumoksybat. Hvis dette skjer bør de gjennomgå full evaluering, og passende tiltak vurderes individuelt. Andre nevropsykiatriske hendelser inkluderer angst, psykoser, paranoia, hallusinasjoner og uro. Utvikling av tankeforstyrrelser, inkludert tanker om å utføre voldelige handlinger (inkludert skade andre) og/eller unormal atferd når pasienter behandles med natriumoksybat krever grundig og umiddelbar evaluering.

Utvikling av depresjon når pasienter behandles med natriumoksybat krever grundig og umiddelbar evaluering. Pasienter med tidligere affektive lidelser (inkludert depressiv sykdom, angst og bipolar lidelse), selvmordsforsøk og psykose bør følges særlig nøye med tanke på utvikling av depressive symptomer og/eller selvmordstanker mens de tar natriumoksybat. Natriumoksybat er kontraindisert ved alvorlig depresjon (pkt. 4.3).

Hvis en pasient opplever urin- eller fekalinkontinens under behandling med natriumoksybat, bør forskrivende lege vurdere å undersøke ytterligere for å utelukke underliggende årsaker.

Søvnngjengeri har vært rapportert hos pasienter som behandles med natriumoksybat i kliniske studier. Det er uklart om noen eller alle av disse episodene har sammenheng med ekte somnambulisme (en parasomni som forekommer under non-REM-søvnen), eller med en annen medisinsk lidelse. Risikoen for skade eller selvpåført skade bør tas hensyn til hos alle pasienter som går i søvnen. Episoder med søvnngjengeri bør derfor evalueres og passende intervensjon vurderes.

Pediatrik populasjon:

Overvåking i titreringsfasen

Pasientens toleranse, spesielt med hensyn til mulige tegn på depresjon av sentralnervesystemet og respirasjonen, skal overvåkes nøye ved hver doseøkning under titrering. Nøye overvåking bør omfatte at foreldre/omsorgspersoner observerer pusten til barnet etter inntak av natriumoksybat for å vurdere om respirasjonen er unormal de første to timene, f.eks. støyende pust, søvnapné, cyanose i lepper/ansikt. Hvis unormal pusting observeres bør det søkes medisinsk hjelp. Hvis noe unormalt observeres etter den første dosen bør den andre dosen ikke gis. Hvis det ikke oppdages noe unormalt kan den andre dosen gis. Den andre dosen bør ikke gis tidligere enn 2,5 timer eller senere enn 4 timer etter den første dosen. I enkelte tilfeller, f.eks. hvis det er usikkert om foreldre/omsorgspersoner kan utføre overvåkingen som beskrevet, anbefales ikke bruk av natriumoksybat med mindre medisinsk tilsyn av behandlingen kan organiseres. Hvis du er i tvil om en dose er administrert, skal dosen ikke administreres på nytt igjen, for å redusere risikoen for overdosering.

Vekttap

Vektreduksjon er vanlig blant pasienter som behandles med natriumoksybat (se pkt. 4.8). For pediatrike pasienter er det viktig at kroppsvekten kontrolleres regelmessig, spesielt under dosetitrering, for å sikre at den riktige dosen av natriumoksybat administreres (se pkt. 4.2).

Nevropsykiatriske hendelser

For barn og ungdom er det spesielt viktig å vurdere eventuelle suicidale eller depressive tilstander før

oppstart av behandling med natriumoksybat (se pkt. 4.8) og å overvåke alle behandlingsrelaterte hendelser.

Alkohol og CNS-dempende legemidler

Tatt i betraktning risikoen for alkoholinntak blant ungdom, er det sett at alkohol ytterligere kan forsterke CNS-dempende og respirasjonshemmende effekt av natriumoksybat hos barn og ungdom som tar natriumoksybat (se pkt. 4.5).

Oxiore inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 0,41 g natrium per dose med 2,25 g natriumoksybat. Dette tilsvarer 20 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer 82 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Oxiore er ansett som «natriumrik». Dette bør det særlig tas hensyn til hos pasienter som er på en saltfattig diett.

En veiledning for å redusere natriuminntaket bør vurderes nøye ved behandling av pasienter med hjertesvikt, hypertensjon eller svekket nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.9).

Eldre

Det er svært begrenset erfaring med natriumoksybat hos eldre. Eldre pasienter bør derfor følges tett med tanke på svekket motorisk og/eller kognitiv funksjon når de tar natriumoksybat.

Epileptikere

Kramper er blitt observert hos pasienter som ble behandlet med natriumoksybat. Sikkerhet og effekt av natriumoksybat er ikke klarlagt hos pasienter med epilepsi, og bruk anbefales derfor ikke.

Rebound-effekter og seponeringssyndrom

Seponeringseffekter av natriumoksybat har ikke blitt systematisk undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Hos noen pasienter kan katapleksi komme tilbake med en høyere frekvens etter opphør av behandlingen med natriumoksybat, men dette kan skyldes normal variasjon av sykdommen. Selv om erfaringen fra kliniske studier med terapeutiske doser natriumoksybat hos pasienter med narkolepsi/katapleksi ikke har vist klare bevis for seponeringssyndrom, ble det i sjeldne tilfeller observert hendelser som insomni, hodepine, angst, svimmelhet, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner og psykotiske lidelser etter seponering av GHB.

Opplæringsmateriell

For å hjelpe forskrivere og pasienter/omsorgspersoner med viktig informasjon om Oxiore vil det bli utlevert opplæringsmateriell. Materiellet vil legge ekstra vekt på viktigheten av å utføre innledende vurdering mht. vekst og læringsevne hos pediatriske pasienter. I tillegg vil materiellet understreke viktigheten av å rapportere alle bivirkninger og atferdsendringer (sosial atferd og læring) til barnets helsepersonell.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon av alkohol og natriumoksybat kan fortsterke de dempende effektene av natriumoksybat på sentralnervesystemet. Pasienter bør advares mot å bruke enhver form for alkoholholdig drikke i forbindelse med natriumoksybat.

Natriumoksybat bør ikke brukes i kombinasjon med legemidler med sedativ–hypnotisk effekt eller andre CNS-dempende legemidler.

Legemidler med sedativ-hypnotisk effekt

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne med natriumoksybat (enkeltdose på 2,25 g) og lorazepam (enkeltdose på 2 mg) og zolpidemtartrat (enkeltdose på 5 mg) viste ingen farmakokinetiske interaksjoner. Økt søvnighet ble sett etter samtidig administrering av natriumoksybat (2,25 g) og lorazepam (2 mg). Farmakodynamisk interaksjon med zolpidem er ikke undersøkt. Når høyere doser på opptil 9 g/dag natriumoksybat kombineres med høyere doser hypnotika (innenfor anbefalt doseområde), kan ikke farmakodynamiske interaksjoner forbundet med symptomer på CNS- og/eller respirasjonsdepresjon

utelukkes (se pkt. 4.3).

Tramadol

En studie av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne med natriumoksybat (enkeltdose på 2,25 g) og tramadol (enkeltdose på 100 mg) viste ingen farmakokinetiske/farmakodynamiske interaksjoner. Når høyere doser på opptil 9 g/dag natriumoksybat kombineres med høyere doser opioider (innenfor anbefalt doseområde), kan ikke farmakodynamiske interaksjoner forbundet med symptomer på CNS- og/eller respirasjonsdepresjon utelukkes (se pkt. 4.3).

Antidepressiver

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat (enkeltdose på 2,25 g) og antidepressivet protriptylinhydroklorid (enkeltdose på 10 mg) og duloksetin (60 mg ved steady state). Ingen tilleggseffekt med hensyn til søvnighet ble sett ved sammenligning av enkeltdoser av natriumoksybat alene (2,25 g) og natriumoksybat (2,25 g) i kombinasjon med duloksetin (60 mg ved steady state). Antidepressiver har vært brukt til behandling av katapleksi. En mulig additiv effekt av antidepressiver og natriumoksybat kan ikke utelukkes. Hyppigheten av bivirkninger har økt når natriumoksybat er gitt samtidig med trisykliske antidepressiver.

Modafinil

En studie av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat (enkeltdose på 4,5 g) og modafinil (enkeltdose på 200 mg). Natriumoksybat har blitt administrert samtidig med CNS-stimulerende midler hos ca. 80 % av pasientene i kliniske studier av narkolepsi. Det er ikke kjent om dette påvirker respirasjonen i løpet av natten.

Omeprazol

Samtidig administrering av omeprazol har ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken av natriumoksybat. Det kreves derfor ikke doseendring av natriumoksybat når det gis samtidig med protonpumphemmere.

Ibuprofen

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat og ibuprofen.

Diklofenak

Studier av legemiddelinteraksjoner hos friske voksne viste ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom natriumoksybat og diklofenak. Samtidig administrering av natriumoksybat og diklofenak hos friske frivillige reduserte oppmerksomhetsvikten forårsaket av administrering av natriumoksybat alene, målt vha. psykometriske tester.

GHB-dehydrogenasehemmere

Siden natriumoksybat metaboliseres via GHB-dehydrogenase er det en mulig risiko for interaksjon med legemidler som stimulerer eller hemmer dette enzymet (f.eks. valproat, fenytoin eller etosuksimid) (se pkt. 4.4).

Samtidig administrering av natriumoksybat (6 g/dag) og valproat (1250 mg/dag) medførte en økning i den systemiske eksponeringen for natriumoksybat med ca. 25 % og ingen signifikant endring i C_{max} . Det ble ikke sett noen effekt på farmakokinetikken til valproat. De farmakodynamiske effektene som oppsto, inkludert økt svekkelse av kognitiv funksjon og søvnighet, var større ved samtidig administrering enn det som ble sett ved bruk av hvert av legemidlene alene. Dersom samtidig bruk er nødvendig, bør pasientens respons og tolerabilitet følges og dosen justeres ved behov (se pkt. 4.2).

Topiramet

Klinisk(e) observasjon(er) av koma og økt plasmakonsentrasjon av GHB er rapportert hos en pasient(er) som brukte natriumoksybat samtidig med topiramat, og mulige farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner ved samtidig bruk av natriumoksybat og topiramat kan derfor ikke utelukkes (pkt. 4.4).

***In vitro*-studier med poolede humane levermikrosomer indikerer at natriumoksybat ikke signifikant hemmer aktiviteten av humane isoenzymer (se pkt 5.2).**

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har ikke gitt bevis for teratogenisitet, men embryoletalitet er sett i studier av både rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Data fra et begrenset antall gravide kvinner som ble eksponert i første trimester, indikerer en mulig økt risiko for spontanaborter. Hittil er ingen andre relevante epidemiologiske data tilgjengelige. Begrenset mengde data fra gravide kvinner i andre og tredje trimester indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet forårsaket av natriumoksybat.

Natriumoksybat anbefales ikke under graviditet.

Amming

Natriumoksybat og/eller dets metabolitter skilles ut i morsmelk. Endringer i søvnmønster er sett hos spedbarn som ammes av mødre som har vært eksponert. Dette kan være i samsvar med effektene av natriumoksybat på nervesystemet. Natriumoksybat bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data vedrørende natriumoksybats påvirkning på fertilitet. Studier med doser av GHB på opptil 1000 mg/kg/dag hos hann- og hunnrotter har ikke vist holdepunkter for uønskede effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Natriumoksybat har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

I minst 6 timer etter inntatt dose natriumoksybat må pasienter ikke utføre oppgaver som krever fullstendig mental årvåkenhet eller motorisk koordinasjon, som f.eks. bruke maskiner eller kjøre bil.

I begynnelsen av behandlingen, og inntil pasientene vet om natriumoksybat vil påvirke dem neste dag, bør de utvise ekstrem forsiktighet når de kjører bil, bruker tunge maskiner eller utfører enhver annen oppgave som kan være farlig eller som krever fullstendig mental årvåkenhet.

Hvis forholdet mellom daglig dose og kroppsvekt overstiger 0,1 gram/kg/dag for pediatriske pasienter bør leger og foreldre eller omsorgspersoner vurdere om denne tiden bør være lengre enn 6 timer, avhengig av individuell sensitivitet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Kliniske studier

Sikkerhetsprofilen var kvalitativt den samme i studier hos voksne som i studier hos pediatriske pasienter.

De hyppigst rapporterte bivirkningene hos voksne er svimmelhet, kvalme og hodepine, som forekommer hos 10 % til 20 % av pasientene. De mest alvorlige bivirkningene er selvmordsforsøk, psykose, respirasjonsdepresjon og konvulsjoner.

Hos voksne ble effekt og sikkerhet av natriumoksybat ved behandling av narkolepsisymptomer fastslått i

fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe-, multisenterstudier av pasienter med narkolepsi med katapleksi, unntatt i én studie, der katapleksi ikke var et krav for deltakelse To fase 3 og én fase 2 dobbeltblinde, parallellgruppe-, placebokontrollerte studier ble utført for å undersøke om natriumoksybat er indisert ved fibromyalgi hos voksne. I tillegg er det utført randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, crossover interaksjonsstudier med ibuprofen, diklofenak og valproat med friske voksne personer. Et sammendrag er gitt i pkt. 4.5.

Erfaring etter markedsføring

I tillegg til bivirkningene som er rapportert i kliniske studier, er det rapportert bivirkninger etter markedsføring. Det er ikke alltid mulig å gi et sikkert estimat av hyppigheten av insidensen i pasientgruppen som skal behandles.

Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er angitt i henhold til MedDRAs organklassesystem.

Frekvensestimater: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: Nasofaryngitt, sinusitt.

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: Hypersensitivitet.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: Anoreksi, nedsatt appetitt.

Ikke kjent: Dehydrering, økt appetitt.

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Depresjon, katapleksi, angst, unormale drømmer, forvirringstilstand, desorientering, mareritt, søvnjengeri, søvnforstyrrelser, insomni, søvnopprettholdelse-insomni, nervøsitet.

Mindre vanlige: Selvmordsforsøk, psykose, paranoia, hallusinasjoner, unormale tanker, opphisselse, initial insomni.

Ikke kjent: Selvmordstanker, drapstanker, aggresjon, eufori, søvnrelaterte spiseforstyrrelser, panikkanfall, mani/bipolar lidelse, vrangforestillinger, bruksisme, irritabilitet, økt libido.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Svimmelhet, hodepine.

Vanlige: Søvnparalyse, søvnighet, tremor, balanseforstyrrelser, oppmerksomhetsforstyrrelser, hypoestesi, parestesi, sedasjon, dysgeusi.

Mindre vanlige: Myoklonus, amnesi, "restless legs"-syndrom.

Ikke kjent: Konvulsjoner, bevissthetstap, dyskinesi.

Øyesykdommer

Vanlige: Tåkesyn.

Sykdommer i øre og labyrint

Vanlige: Vertigo.

Ikke kjent: Tinnitus.

Hjertesykdommer

Vanlige: Palpitasjoner.

Karsykdommer

Vanlige: Hypertensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Dyspné, snorking, nesetetthet.

Ikke kjent: Respirasjonsdepresjon, søvnapné, kvelningsfølelse.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Kvalme (frekvensen av kvalme er høyere hos kvinner enn hos menn).

Vanlige: Oppkast, diaré, smerter i øvre abdomen.

Mindre vanlige: Fekal inkontinens.

Ikke kjent: Munntørhet.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: Hyperhidrose, utslett.

Ikke kjent: Urtikaria, angioødem, seboré.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Artralgi, muskelspasmer, ryggsmerte.

Sykdommer i nyre og urinveier

Vanlige: Enuresis nocturna, urininkontinens.

Ikke kjent: Pollakisuri/hurtig innsettende trang til vannlating, nokturi.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Asteni, tretthet, følelse av å være beruset, perifert ødem.

Undersøkelser

Vanlige: Økt blodtrykk, vektreduksjon.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Vanlige: Fall.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hos noen pasienter kan katapleksi komme tilbake med en høyere frekvens etter opphør av behandlingen med natriumoksybat, men dette kan skyldes normal variasjon av sykdommen. Selv om erfaringen fra kliniske studier med terapeutiske doser natriumoksybat hos pasienter med narkolepsi/katapleksi ikke har vist klare bevis for seponeringssyndrom, ble det i sjeldne tilfeller observert bivirkninger som insomni, hodepine, angst, svimmelhet, søvnforstyrrelser, søvnighet, hallusinasjoner og psykotiske lidelser etter seponering av GHB.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

I den pediatriske populasjonen ble effekt og sikkerhet av natriumoksybat for behandling av narkolepsi med katapleksisymptomer fastslått i en fase 2/3 dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert seponerings-multisenterstudie.

I en studie med barn og ungdom var de hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene enurese (18,3 %), kvalme (12,5 %), oppkast (8,7 %) og vekttap (8,7 %), nedsatt matlyst (6,7 %), hodepine (5,8 %), svimmelhet (5,8 %). Bivirkninger med selvmordstanker (1 %) og akutt psykose (1 %) ble også rapportert (se pkt. 4.4 og pkt. 5).

Hos noen barn mellom 7 og < 18 år har overvåking av bivirkninger etter markedsføring vist at behandling med natriumoksybat ble avbrutt på grunn av unormal atferd, aggresjon og humørendringer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset informasjon om tegn og symptomer på overdose med natriumoksybat. Det meste av informasjonen kommer fra ulovlig bruk av GHB. Natriumoksybat er natriumsaltet av GHB. Hendelser assosiert med seponeringsyndrom har vært observert utenfor det terapeutiske doseområdet.

Symptomer

Pasienter har hatt varierende grad av nedsatt bevissthet som kan svinge raskt mellom en forvirret, urolig kjempende tilstand med ataksi og koma. Emese (også ved nedsatt bevissthet), diaforese, hodepine og svekkede psykomotoriske evner kan observeres. Tåkesyn har vært rapportert. En stadig dypere koma har blitt observert ved høyere doser så vel som acidose. Myoklonus og tonisk-kloniske anfall har vært rapportert. Det er rapporter om nedsatt respirasjonshastighet og -dybde og om livstruende respirasjonsdepresjon som krever intubering og kunstig åndedrett. Cheyne-Stokes respirasjon og apné har vært observert. Bradykardi og hypotermi kan følge bevisstløshet, likeledes muskulær hypotoni, men senerereflekser forblir intakte. Bradykardi har svart på intravenøs administrasjon av atropin.

Hendelser med hypernatremi med metabolsk alkalose er rapportert i sammenheng med samtidig infusjon av natriumklorid.

Behandling

Mageskylling kan vurderes hvis det mistenkes samtidig inntak av andre midler. Siden brekninger kan forekomme ved nedsatt bevissthet bør pasienten legges i passende stilling (stabilt sideleie) og det kan være ønskelig å beskytte luftveiene ved å intubere.

Selv om brekningsrefleksjonen kan være fraværende hos pasienter i dyp koma kan også bevisstløse pasienter kjempe mot intubering, og raskt utført induksjon (uten bruk av sedativer) bør vurderes.

Det kan ikke forventes å reversere de sentralnervøse effektene av natriumoksybat med flumazenil. Det er ikke tilstrekkelig bevis for å anbefale bruk av nalokson ved behandling av overdose med GHB. Bruk av hemodialyse og andre ekstrakorporale tiltak for å fjerne legemiddel har ikke blitt undersøkt ved overdose med natriumoksybat, men tilfeller av acidose på grunn av overdose med GHB har vært rapportert. På grunn av den raske metabolismeringen av natriumoksybat kan det hende at disse tiltakene ikke er påkrevd.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07X X04

Virkningsmekanisme

Natriumoksybat er et legemiddel med dempende effekt på sentralnervesystemet som reduserer ekstrem søvnighet på dagtid og katapleksi hos pasienter med narkolepsi, og som endrer søvnarkitekturen slik at det blir mindre fragmentert nattesøvn. Den eksakte virkningsmekanismen av natriumoksybat er ukjent, men natriumoksybat antas å virke ved å fremme slow wave-søvn (deltasøvn) og sikre nattesøvn. Natriumoksybat gitt før nattesøvn øker fase 3- og 4-søvn og øker søvnlatens, mens den reduserer frekvensen av REM-søvnperioder ved innsøvn (sleep onset REM periods (SOREMPs)). Andre mekanismer, som det gjenstår å

avklare, kan også være involvert. I den kliniske studiedatabasen fortsatte over 80 % av pasientene med samtidig bruk av andre stimulantia.

Voksne

Effekten av natriumoksybat for behandling av narkolepsisymptomer ble fastslått i fire randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallellgruppe-, multisenterstudier (studie 1, 2, 3 og 4) av pasienter med narkolepsi med katapleksi, unntatt studie 2, der katapleksi ikke var noe krav for deltakelse. Samtidig bruk av stimulantia var tillatt i alle studiene (unntatt fasen med aktiv behandling i studie 2), antidepressiver ble seponert før aktiv behandling i alle studiene unntatt studie 2. I hver studie var den daglige dosen delt i to like doser. Den første dosen ble tatt ved sengetid, og den andre dosen ble tatt 2,5 til 4 timer senere.

Tabell 2 Oppsummering av kliniske studier med natriumoksybat ved behandling av narkolepsi

Studie	Primæreffekt	N	Sekundær effekt	Varighet	Aktiv behandling og dosering (g/d)
Studie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/søvnarkitektur/ katapleksi/søvnepisoder /FOSQ	8 uker	Natriumoksybat 4,5-9
Studie 2	EDS (MWT)	231	Søvnarkitektur/ ESS/ CGI/ søvnepisoder	8 uker	Natriumoksybat 6-9 Modafinil 200-600 mg
Studie 3	Katapleksi	136	EDS (ESS)/CGIc/ Søvnepisoder	4 uker	Natriumoksybat 3-9
Studie 4	Katapleksi	55	Ingen	4 uker	Natriumoksybat 3-9

EDS – Ekstrem søvnighet på dagtid (Excessive Daytime Sleepiness);

ESS – Epworth Sleepiness Scale;

MWT – Maintenance of Wakefulness Test; søvnepisoder – antall utilsiktede søvnepisoder på dagtid;

CGI-c – Clinical Global Impression of Change;

FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Studie 1 omfattet 246 pasienter med narkolepsi og inkluderte en opptitreringsperiode på 1 uke. De primære effektparametrene var endringer i ekstrem søvnighet på dagtid målt ved bruk av Epworth Sleepiness Scale (ESS), og endringen i generell alvorlighet i pasientens narkolepsisymptomer, vurdert av utprøveren ved bruk av Clinical Global Impressions of Change (CGI-c).

Tabell 3 Sammendrag for ESS i studie 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS, skala 0-24)				
Dosegruppe [g/d (n)]	Baseline	Endepunkt	Median endring fra baseline	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
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 Sammendrag for CGI-c i studie 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)

Dosegruppe [g/d (n)]	Respondere* n (%)	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
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-dataene ble analysert ved å definere respondere som de pasientene som oppnådde svært stor forbedring eller stor forbedring.

I studie 2 ble effekten av oralt administrert natriumoksybat, modafinil og natriumoksybat + modafinil, sammenlignet med placebo i behandlingen av søvnighet på dagtid ved narkolepsi. I løpet av den 8 uker lange, dobbeltblinde studien tok pasientene modafinil med etablert dose eller tilsvarende placebodose. Natriumoksybat eller tilsvarende placebodose var 6 g/dag de første 4 ukene, økt til 8 g/dag de resterende 4 ukene. Den primære effektparameteren var ekstrem søvnighet på dagtid målt som objektiv respons i MWT.

Tabell 5 Sammendrag for MWT i studie 2

STUDIE 2				
Dosegruppe	Baseline	Endepunkt	Gjennomsnittlig endring fra baseline	Endring sammenlignet med placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoksybat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoksybat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Studie 3 omfattet 136 narkoleptiske pasienter med moderat til alvorlig katapleksi (median på 21 katapleksianfall per uke) ved baseline. Den primære effektparameteren i denne studien var frekvensen av katapleksianfall.

Tabell 6 Sammendrag av resultater i studie 3

Dosering	Antall pasienter	Katapleksianfall		
Studie 3		Baseline	Median endring fra baseline	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
		Median, anfall/uke		
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

I studie 4 deltok 55 narkoleptiske pasienter som hadde gjennomgått åpen behandling med natriumoksybat i 7 til 44 måneder. Pasientene ble randomisert til fortsatt behandling med natriumoksybat ved stabil dose, eller til placebo. Studie 4 ble utformet spesifikt for å evaluere fortsatt effekt av natriumoksybat etter langtidsbruk. Den primære effektparameteren i denne studien var frekvensen av katapleksianfall.

Tabell 7 Sammendrag av resultater i studie 4

Behandlingsgruppe	Antall pasienter	Katapleksianfall
-------------------	------------------	------------------

Studie 4		Baseline	Median endring fra baseline	Endring fra baseline sammenlignet med placebo (p-verdi)
		Median, anfall/to uker		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoksybat	26	1,9	0	p < 0,001

I studie 4 var responsen numerisk nesten lik for pasienter som ble behandlet med doser på 6 til 9 g/dag, men det ble ikke observert noen effekt hos pasienter som ble behandlet med doser på mindre enn 6 g/dag.

Pediatrik populasjon

Effekt av natriumoksybat hos pediatriske pasienter som har narkolepsi med katapleksi ble fastslått i en dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert seponerings-multisenterstudie.

Denne studien viste klinisk effekt av natriumoksybat i behandling av katapleksi og uttalt søvnighet på dagtid (Excess Daytime Sleepiness, EDS) ved narkolepsi hos pediatriske personer. 63 pasienter ble randomisert i effektpopulasjonen der det primære endepunktet for effekt i denne studien var endring i antallet ukentlige katapleksianfall mellom de siste to ukene av perioden med stabil dose og den dobbeltblinde perioden.

I løpet av den dobbeltblinde perioden var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring fra baseline (dvs. de 2 siste ukene av perioden med stabil dose) i ukentlig antall katapleksianfall 12,71 (3,44, 19,77) for pasienter randomisert til placebo og 0,27 (-1,00, 2,50) for pasienter randomisert til natriumoksybat.

Tabell 8 Sammendrag av resultat i studie 13-005 med barn/ungdom

Behandlingsgruppe	Antall pasienter	Ukentlig antall katapleksianfall (median)		
		Baseline (dvs. siste 2 uker av perioden med stabil dose)	Dobbeltblind periode	Endring fra baseline
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natriumoksybat	31	3,50	3,77	0,27
p-verdi				< 0,0001

Når subgruppeanalyser etter alder (7–11 år og 12–17 år) ble utført for det primære endepunktet, ble lignende resultater observert. I den dobbeltblinde behandlingsperioden for personer i alderen 7 til 11 år var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring fra baseline i ukentlig antall katapleksianfall 18,32 (7,58, 35,75) for personer randomisert til placebo og 0,13 (-1,15, 2,05) for personer randomisert til natriumoksybat (p < 0,0001).

I den dobbeltblinde behandlingsperioden for personer 12 til 17 år var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring fra baseline i ukentlig antall katapleksianfall 9,39 (1,08, 16,12) for personer randomisert til placebo og 0,58 (-0,88, 2,58) for personer randomisert til natriumoksybat (p = 0,0044). I den dobbeltblinde behandlingsperioden var median (1. kvartil, 3. kvartil) endring i sekundært endepunkt (endring i ESS-skår) fra baseline (som forekom ved besøk 3 – på slutten av perioden med stabil dose) i Epworth søvnighetsskala for barn og ungdom (ESS-CHAD)-skår 3,0 (1,0, 5,0) for personer randomisert til placebo og 0,0 (-1,0, 2,0) for personer randomisert til natriumoksybat. Sammenligning av rangert endring fra baseline mellom behandlingene var statistisk signifikant (p = 0,0004) ved analyse med ANCOVA-modellen ved bruk av behandling som en faktor og rangert

baselineverdi som en kovariat. Personer randomisert til placebo hadde i gjennomsnitt høyere ESS (CHAD)-skår ved baseline sammenlignet med de som fikk natriumoksybat

Tabell 9 Sammen drag av ESS (CHAD)-skår i den dobbeltblinde behandlingsperioden (effektpopulasjon)

Behandlingsgruppe	Antall pasienter	Endring i ESS (CHAD)-skår (median)		
		Baseline (Besøk 3-Sluttet av periode med stabil dose)	Sluttet av dobbeltblind behandlingsperiode (Besøk 4)	Endring fra baseline
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natriumoksybat	31	8,0	9,0	0,0
p-verdi				0,0004

Forkortelser: ESS (CHAD) = Epworth søvnhetskala for barn og ungdom (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Natriumoksybat absorberes raskt og nesten fullstendig etter oral administrasjon; absorpsjonen forsinkes og reduseres av et fettrikt måltid. Det elimineres hovedsakelig ved metabolisme med en halveringstid på 0,5 til 1 time. Farmakokinetikken er ikke-lineær med en 3,8 ganger økning av arealet under kurven for plasmakonsentrasjon versus tid (AUC) når dosen dobles fra 4,5 g til 9 g. Farmakokinetikken endres ikke ved gjentatt dosering.

Absorpsjon

Natriumoksybat absorberes raskt etter oral administrasjon med en absolutt biotilgjengelighet på omtrent 88 %. Gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjoner (1. og 2. topp) etter administrasjon av en daglig dose på 9 g fordelt på to like doser gitt med fire timers mellomrom var henholdsvis 78 og 142 µg/ml. Den gjennomsnittlige tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) varierte fra 0,5 til 2 timer i åtte farmakokinetiske studier.

Etter oral administrasjon øker plasmakonsentrasjonen av natriumoksybat mer enn proporsjonalt med økende dose. Enkeltdoser større enn 4,5 g er ikke studert. Administrasjon av natriumoksybat rett etter et fettrikt måltid resulterte i forsinket absorpsjon (gjennomsnittlig T_{max} økte fra 0,75 timer til 2,0 timer) og en reduksjon i maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med et gjennomsnitt på 58 % og på systemisk eksponering (AUC) med 37 %.

Distribusjon

Natriumoksybat er en hydrofil forbindelse med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 190-384 ml/kg. Ved natriumoksybatkonsentrasjoner fra 3 til 300 µg/ml er mindre enn 1 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Dyrestudier indikerer at metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for natriumoksybat, og gir karbondioksid og vann via trikarboksylsyre (Krebs')-syklus og sekundært ved β -oksidasjon. Den primære veien involverer et NADP+-koblet enzym i cytosol, GHB-dehydrogenase som katalyserer omdanning av natriumoksybat til suksinsemialdehyd, som deretter biotransformerer til suksinsyre av enzymet suksinsemialdehyd dehydrogenase. Suksinsyre går inn i Krebs' syklus og metaboliseres til karbondioksid og vann. Et annet mitokondrieoksidoreduktaseenzym, en transhydrogenase, katalyserer også omdanning av suksinsemialdehyd i nærvær av α -ketoglutarat. En alternativ vei for biotransformasjon involverer β -oksidasjon via 3,4-dihydroksybutyrat til acetyl CoA, som også går inn i sitronsyresyklusen og resulterer i dannelsen av karbondioksid og vann. Det er ikke identifisert aktive metabolitter.

In vitro-studier med poolede humane levermikrosomer indikerer at natriumoksybat ikke signifikant hemmer aktiviteten av de humane isoenzymene: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A

opp til en konsentrasjon på 3 mM (378 µg/ml). Disse verdiene er betydelig høyere enn nivåene som oppnås ved terapeutiske doser.

Eliminasjon

Clearance av natriumoksybat er nesten bare ved biotransformasjon til karbondioksid som deretter elimineres ved utånding. I gjennomsnitt gjenfinnes mindre enn 5 % av uforandret legemiddel i urinen 6-8 timer etter dosering. Fekal ekskresjon er ubetydelig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Hos et begrenset antall pasienter eldre enn 65 år, var farmakokinetikken til natriumoksybat ikke forskjellig ved sammenligning med pasienter yngre enn 65 år.

Pediatrik populasjon

De viktigste farmakokinetiske egenskapene til natriumoksybat hos pediatriske personer er de samme som er rapportert i farmakokinetiske studier av natriumoksybat hos voksne.

Pediatriske og voksne personer som får samme dose i mg/kg har like profiler for plasmakonsentrasjon/tid (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden nyrene ikke spiller en betydelig rolle for utskillelsen av natriumoksybat har det ikke vært gjennomført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon; det forventes ikke at nyrefunksjonen påvirker farmakokinetikken av natriumoksybat.

Nedsatt leverfunksjon

Natriumoksybat gjennomgår betydelig presystemisk metabolisme ("first-pass"-metabolisme i leveren). Etter en enkel oral dose på 25 mg/kg, var AUC-verdier fordoblet hos cirrhotiske pasienter, med tilsynelatende oral clearance redusert fra 9,1 hos friske voksne til 4,5 og 4,1 ml/min/kg hos henholdsvis Klasse A (uten ascites) og Klasse C (med ascites) pasienter. Eliminasjonshalveringstid var signifikant lengre hos Klasse C og Klasse A pasienter enn hos kontrollpersonene (gjennomsnittlig $t_{1/2}$ på 59 og 32 versus 22 minutter). Startdosen bør halveres hos alle pasienter med nedsatt leverfunksjon, og responsen på doseøkninger bør følges nøye (se pkt. 4.2).

Rase

Rasens innvirkning på metabolismen til natriumoksybat er ikke evaluert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gjentatt administrering av natriumoksybat til rotter (90 dager og 26 uker) og hunder (52 uker) ga ingen signifikante funn når det gjelder klinisk kjemi og mikro- og makropatologi. Behandlingsrelaterte kliniske tegn var hovedsakelig relatert til sedering, redusert matinntak og sekundære endringer i kroppsvekt, vektøkning og organvekt. Eksponeringer for rotter og hunder ved NOEL var lavere (~50 %) enn for mennesker. Natriumoksybat var ikke-mutagent og ikke-klastogent i *in vitro*- og *in vivo*-studier.

Gammabutyrolakton (GBL), et prodrug av GHB testet ved eksponeringer tilsvarende den som forventes hos mennesker (1,21-1,64 ganger) er blitt klassifisert av NTP som ikke-karsinogen hos rotter og muligens karsinogen hos mus på grunn av en svak økning av feokromocytomer som var vanskelig å tolke på grunn av høy mortalitet i gruppen som fikk høy dose. I en karsinogenisitsstudie med oksybat hos rotter ble det ikke funnet tumorer relatert til forbindelsen.

GHB hadde ingen effekt på paring, generell fertilitet eller sædparametre, og førte ikke til embryoføtal toksisitet hos rotter eksponert for opptil 1000 mg/kg/dag GHB (1,64 ganger menneskelig eksponering beregnet ut fra ikke-drektige dyr). Perinatal mortalitet var økt og gjennomsnittlig avkomvekt var redusert i dieperioden hos høydose F₁-dyr. Sammenhengen mellom disse effektene på utvikling og maternell toksisitet

kunne ikke klarlegges. Hos kaniner ble det sett svak fostertoksisitet.

I en 10-ukers toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos juvenile rotter behandlet fra postnatal dag 21 til 90 ga natriumoksybat bivirkninger, inkludert død i løpet av første behandlingsuke da dyrenes alder var 21 til 27 dager, som tilsvarer en omtrentlig alder på 3–4 år hos barn. Akutt toksisitet ble vist ved eksponering under det som er forventet hos pediatriske pasienter og dødsfall ble innledet av natriumoksybat-relaterte kliniske tegn (bradypné, dyp respirasjon, redusert aktivitet, ukoordinert gange, hemmet opprettingsrefleks) i tråd med legemidlets forventede farmakologi. Årsaken til denne relativt mye høyere toksisiteten i løpet av første behandlingsuke er ikke helt klarlagt. Dette kan være forbundet med at unge dyr ser ut til å være utsatt for en høyere systemisk eksponering enn eldre juvenile rotter. Det kan også skyldes høyere sensitivitet overfor natriumoksybat hos de yngste rotteungene sammenlignet med eldre juvenile og voksne rotter og/eller en utvikling av toleranse. Redusert kroppsvekt og matinntak tilsvarende det som ble sett hos voksne ble også observert, sammen med ytterligere respiratoriske symptomer (dyp og langsom respirasjon). Natriumoksybat forårsaket ikke bivirkninger på vekst og utvikling ved eksponeringsnivåer opptil 2 til 4 ganger høyere enn forventet eksponering ved maksimal anbefalt dose hos pediatriske personer (200 mg/kg/dag hos pediatriske pasienter med kroppsvekt mindre enn 45 kg eller 9 gram/dag for pediatriske pasienter med kroppsvekt ≥ 45 kg).

Diskriminasjonsstudier av legemidler viser at GHB danner en unik diskriminativ stimulus som på visse områder er tilsvarende den til alkohol, morfin og visse GABA-mimetiske legemidler. Selvadministreringsstudier av rotter, mus og aper har gitt motstridende resultater, mens toleranse for GHB samt krystoleranse for alkohol og baklofen er blitt tydelig vist hos gnagere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Vann, rensed
Malinsyre til pH-justering
Natriumhydroksid til pH-justering

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år
Etter første åpning: 90 dager.
Etter fortykning i doseringsbeger skal tilberedningen brukes innen 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.
Oppbevaringsbetingelser etter fortykning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk

180 ml oppløsning i en brun plastikk (PET)-flaske på 200 ml som leveres med en ytre hvit, indre gjennomsiktig, barnesikret plastlokk, laget av HDPE/polypropylene med en hvit tetningskive laget av utvidet polyethylen.

Hver eske inneholder én flaske, en gradert måleenhet (gjennomsiktig polypropylenprøyte med en hvit

Pstempel) 4,5 g (9 ml) kapasitet med graderinger per 0,20 g og 0,25 g, en gjennomsiktig LDPE-adapter til sprøyten, to oransje doseringsbegre av polypropylen med 90 ml kapasitet og to hvite HDPE-skrulokk.

Et komma brukes som skilletegn på sprøyten.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

19-12925

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07. desember 2020

Dato for siste fornyelse: 16. september 2025

10. OPPDATERINGSDATO

17.12.2025