

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XYREM 500 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml çözeltide:

Sodyum oksibat 500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

500 mg/ml oral çözelti.

Berrak veya hafif opak renkte çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XYREM, yetişkin hastalarda katapleksili narkolepsi tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Uyku bozuklukları tedavisinde uzman olan bir hekim tarafından Polisomnografi ve MSLT testleri ile tanı konulduktan sonra tedavi başlatılmalıdır. Hastada obstrüktif uyku apne sendromu olmadığı polisomnografi ile teyit edilmeli, eğer hastada obstrüktif uyku apne sendromu var ise tedavi edildikten sonra XYREM tedavisine başlanılmalıdır. Sodyum oksibatın iyi bilinen suistimal potansiyeli olduğundan, tedaviye başlamadan önce hekim hastayı ilaç suistimali öyküsü veya yatkınlığı açısından da değerlendirmelidir. Tedavi sırasında, hastalar sodyum oksibatı, keyif verici, yanlış kullanma ve suistimal etme risklerinden dolayı izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Hekimin hastayı, sodyum oksibatın kullanılmaya başlanmasını takip eden ilk 3 ay 2 haftada bir, sonrasında 3 ayda bir kontrol etmesi gerekmektedir.

Önerilen başlangıç dozu olan 4,5 g/gün, iki eşit doza (2,25 g/gün) bölünür. Uygulanan dozun etkililik ve tolerabiliteye dayanarak etkili olabilmesi için (bkz. Bölüm 4.4) günde 1,5 g'lık artış veya azaltmalarla (yani 0,75 g/doz) maksimum 9 g/gün'e (4,5 g/doz'luk iki eşit doza

bölünerek) kadar titre edilmesi gerekmektedir. Doz artışları arasında minimum bir ila iki hafta olması önerilir. 18 g/gün veya üzerindeki dozlarda şiddetli belirtilerin ortaya çıkma olasılığı nedeni ile 9 g/gün'lük dozun üzerine çıkılmaması önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Sodyum oksibat ve valproat eş zamanlı kullanıldığında (bkz. Bölüm4.5), sodyum oksibat dozunun %20 oranında düşürülmesi önerilir. Valproat ile eşzamanlı kullanımda sodyum oksibatın önerilen başlangıç dozu, yaklaşık 1,8 g'lık eşit iki doza bölünmüş olarak her gece oral yoldan alınan toplam 3,6 g/gün'dür. Bu iki ilacın birlikte kullanımına izin verildiğinde, hasta cevabı ve tolerabilitesi izlenmeli ve doz buna göre adapte edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama sıklığı ve süresi

XYREM derecelendirilmiş ölçekli bir enjektör ve iki adet 90 ml'lik dozlama kabı ile birlikte sunulmaktadır. Her XYREM dozu alınmadan önce dozlama kabının içinde 60 ml su ile seyreltilmelidir.

Hasta daha önceden bu doz seviyesine titre edilmedikçe, 4,5 g'lık tek doz verilmemelidir.

Yiyecekler sodyum oksibatın biyoyararlanımını belirgin olarak azalttığı için, hastalar yatmadan ve sodyum oksibatın ilk dozunu almadan en az birkaç (2-3) saat önce yemek yemiş olmalıdır. Hastalar genellikle XYREM aldıktan sonra 5 – 15 dakika içinde uykuya dalarlar. Hastaların ikinci dozu almaları için alarm kurmaları gerekli olabilir. Hastalar, yemek saatlerine bağlı olarak dozlama zamanında değişiklik yapmaktan mümkün olduğu kadar kaçınmalıdır. Dozlar hazırlandıktan sonra 24 saat içinde alınmalıdır, aksi takdirde dozun geri kalanı atılmalıdır.

Uygulama şekli

XYREM oral yoldan yatarken ve yattıktan 2,5 ile 4 saat sonra tekrar alınmalıdır. Hastalar ilk ve ikinci dozlarının sindirimi sırasında yatakta kalmalıdır. XYREM' in her iki dozunun da yatmadan önce hazırlanması önerilir.

XYREM derecelendirilmiş ölçekli enjektör ve iki adet 90 ml'lik çocuk emniyet kapaklı dozlama kapları ile birlikte kullanıma sunulmaktadır. XYREM' in ölçülen her bir dozu dozlama kabının içinde dağıtılmalı ve doz alınmadan önce 60 ml su ile seyreltilmelidir.

Sodyum oksibat tedavisinin kesilmesinin etkileri, kontrollü klinik çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Eğer hasta tedaviyi 14 ardışık günden daha uzun bir süre için kesmişse, titrasyon en düşük dozdan tekrar başlatılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu yarıya düşürülmelidir ve hastanın doz artışlarına verdiği cevap yakından izlenmelidir (bkz, Bölüm 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalar sodyum alımını azaltıcı önerileri dikkate almalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

0-18 yaş aralığındaki çocuklarda ve adolesanlarda XYREM'in güvenlilik ve etkililiği gösterilmemiştir. Elde edilmiş veri yoktur. Bu nedenle 18 yaş altı hastalarda kullanılamaz.

Geriyatrik popülasyon:

XYREM'i kullanan yaşlı hastalarda motor ve/veya kognitif fonksiyonlarda bozulma olup olmadığı yakından takip edilmelidir (*bkz. Bölüm 4.4*).

4.3. Kontrendikasyonlar

XYREM,

- Sodyum oksibat veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Majör depresyonu olan hastalarda,
- Süksinik semialdehit dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda,
- Opioidler veya barbituratlar (sedatif hipnotik ajanlar) ile tedavi edilen hastalarda,
- Alkol veya diğer SSS depresanları kullanan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

XYREM suistimal potansiyeli olan bir santral sinir sistemi depresanıdır. Alkol veya diğer SSS depresanları ile birlikte kullanılmamalıdır.

Sodyum oksibat, suistimal potansiyeli bilinen bir gama hidroksibütirattır (GHB). Suistimale, bazı önemli SSS advers olayları (ölüm dahil) eşlik eder. Hatta önerilen dozlarda, kullanımı ile birlikte konfüzyon, depresyon ve diğer nöropsikiyatrik olaylar görülür. XYREM solunum depresyonunu indüklemeye potansiyeline sahiptir. Klinik çalışmalarda solunum depresyonu bildirimleri olmuştur. Klinik çalışmalar sırasında sodyum oksibat alan hemen hemen tüm hastalar SSS stimülanı almışlardır. GHB'nin suistimaline eşlik eden önemli SSS advers olayları arasında koma ve ölüm vakaları ile birlikte nöbet, solunum depresyonu ve bilinçlilik düzeyinde önemli azalmalar görülmüştür.

XYREM solunum depresyonunu indüklemeye potansiyeline sahiptir.

Suistimal potansiyeli ve bağımlılık:

XYREM' in etkin maddesi; iyi bilinen suistimal potansiyeli olan santral sinir sistemi depresanı olan GHB'nin sodyum tuzu olan sodyum oksibattır. GHB'nin yasadışı kullanımı ve suistimal rapor edildiği için hekimler hastaları ilaç suistimali öyküsü veya yatkınlığı açısından değerlendirmeli ve bu gibi hastaları GHB'nin yanlış kullanımı veya suistimal belirtileri (örneğin, doz miktarı veya sıklığında artış, ilaç arama davranışı, sahte katapleksi) açısından gözlemleyerek yakından takip etmelidir. Şüpheli suistimal vakası olduğunda sodyum oksibat ile tedavi kesilmelidir.

GHB' nin yasadışı olarak terapötik doz aralığından daha yüksek ve sık tekrarlanan dozlarda (18-250 g/gün) kullanılmasından sonra bağımlılık vakaları bildirilmiştir. GHB'nin sodyum tuzu olan sodyum oksibat, hipnotik ve pozitif subjektif güçlendirici etkiler dahil olmak üzere doza bağımlı santral sinir sistemi etkilerine neden olur. Etki başlangıcı hızlıdır ve suistimal veya yanlış kullanım potansiyelini arttırır. Özellikle alkol ile birlikte kullanıldığı zaman, sodyum oksibatın amnestik özellikleriyle eşleşen hızlı sedasyon başlangıcının gönüllü ve istemsiz kullanıcılar (örneğin saldırı kurbanı) için tehlikeli olduğu kanıtlanmıştır.

XYREM'in önerilen doz rejiminden çok daha yüksek dozlarda yasadışı kullanımdan sonra gelişen tolerans semptomlarına ilişkin bazı vaka raporları olmuştur. Alkolü bırakma tedavisinde sodyum oksibata ait klinik çalışmalar alkol ile potansiyel bir çapraz-tolerans ortaya koymaktadır. XYREM'in alkolü bırakma tedavisinde güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Yasadışı GHB, sosyal ortamlarda öncelikle genç yetişkinler tarafından suistimal edilmektedir. Suistimal edildiği tahmin edilen dozların bazıları katapleksisi olan hastaların tedavisinde kullanılan benzer bir doz aralığındadır. GHB, sınırlı bir doz aralığında etanol ile bazı ortak özelliklere sahiptir ve etanol ile bazı çapraz toleranslar da rapor edilmiştir. İlaç 24 saat boyunca alındığında GHB için ciddi bağımlılık ve şiddetli istek vakaları bildirilmiştir. Bağımlılığı gösteren suistimal örnekleri şunları içermektedir: 1) giderek daha yüksek dozlarda kullanım, 2) artan kullanım sıklığı ve 3) advers sonuçlara rağmen kullanılmaya devam edilmesi.

Solunum ve SSS depresyonu:

XYREM solunum depresyonunu indükleme potansiyeline sahiptir. Aç, sağlıklı denekte 4,5 g (önerilen başlangıç dozunun iki katı) tek doz uygulanmasını takiben apne ve solunum depresyonu gözlenmiştir. Pazarlama sonrası gözetim sırasında, XYREM kullanımının hastaları uyku esnasında boğulma hissi yaşamaya eğilimli hale getirebileceği gözlemlenmiştir. Hastalar SSS veya solunum depresyonu bulguları açısından sorgulanmalıdır. Altta yatan solunum hastalığı olanlara özel dikkat gösterilmelidir. Yüksek oranda uyku apnesi görülme riskinden dolayı, vücut kitle indeksi $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar sodyum oksibat kullanırken yakın takip edilmelidir.

Klinik çalışmalar sırasında sodyum oksibat alan hastaların yaklaşık % 80'i eşzamanlı SSS stimülanı kullanmaya devam etmişlerdir. Bunun gece boyunca solunumu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. XYREM dozunu arttırmadan önce (*bkz. Bölüm 4.2*), hekimler

narkolepsisi olan hastaların %50'ye kadarında uyku apnesi görülebileceğini dikkate almalıdırlar.

- Benzodiazepinler: Solunum depresyonunu artırma riski olasılığı olduğundan, benzodiazepinlerin XYREM ile birlikte eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.
- Alkol ve SSS depresanları: XYREM' in alkol veya herhangi bir santral sinir sistemi depresanı ile beraber kullanımı sodyum oksibatın SSS depresan etkilerinde güçlü bir artış ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, XYREM ile alkol birlikte kullanılmamalıdır
- Gama hidroksibütirat dehidrogenaz inhibitörleri: Sodyum oksibat ile birlikte valproat kullanımında farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler gözlemlendiği için, valproat ya da diğer GHB dehidrogenaz inhibitörleri ile eşzamanlı tedavi gören hastalarda, dikkatli olunmalıdır (*bkz. Bölüm 4.5*). Bu iki ilacın birlikte kullanımına izin verildiğinde, doz ayarlaması düşünülmelidir (*bkz. Bölüm 4.2*). Ek olarak, hasta cevabı ve tolerabilitesi izlenmeli ve doz buna göre adapte edilmelidir.
- Topiramet: XYREM ve topiramet birlikte alındıktan sonra, koma ve plazma GHB konsantrasyonunda yükselme olduğu klinik olarak gözlemlenmiştir. Bu nedenle XYREM ile birlikte topiramet kullanımına karşı hastalar uyarılmalıdır (*bkz. Bölüm 4.5*).

Porfirili hastalar:

XYREM' in porfirili hastalarda kullanımının güvenli olmadığı düşünülmektedir. Çünkü hayvanlarda veya *in vitro* sistemlerde porfirojenik olduğu gösterilmiştir.

Nöropsikiyatrik olaylar:

Hastalarda XYREM ile tedavileri sırasında konfüzyon oluşabilir. Bu durumda, hasta tam olarak değerlendirilmeli ve bireysel olarak uygun bir müdahale düşünülmelidir. Anksiyete, psikoz, paranoya, halüsinasyonlar ve ajitasyon diğer nöropsikiyatrik olaylardır. Hastaların XYREM ile tedavileri sırasında şiddet eylemi düşüncelerini (başkalarına zarar verme dahil) içeren düşünce ve/veya davranış bozukluklarının ortaya çıkması hemen ve dikkatli bir değerlendirme yapılmasını gerektirir.

XYREM ile tedavi edilen hastalarda depresyon görülmesi hemen ve dikkatli bir değerlendirmeyi gerektirir. Özellikle önceden depresif hastalık ve/veya intihar girişimi öyküsü olan hastalar, XYREM' i kullanmaları sırasında depresif belirtilerin ortaya çıkması açısından dikkatli bir şekilde izlenmelidir. XYREM, majör depresyonu olan hastalarda kontrendikedir (*bakınız Bölüm 4.3*)

Eğer hastada XYREM tedavisi sırasında idrar veya dışkı tutamama görülürse, hekim altta yatan etiyolojileri araştırmalıdır.

Klinik alışmalarda XYREM ile tedavi edilen hastalarda uyurgezerlik bildirilmiştir. Bu epizodların bazılarının veya tamamının gerçek somnambulizm (REM-dışı uyku sırasında meydana gelen parasomni) ile veya diğer spesifik tıbbi rahatsızlıklar ile ilgisi kesin değildir. Uyurgezer hastalarda kendine zarar verme veya yaralanma riski akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, hastanın uyurgezerlik epizodları tam anlamıyla değerlendirilmeli ve uygun girişimlerde bulunulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

XYREM'in yaşlı hastalarda kullanımı ile ilgili deneyim çok sınırlıdır. XYREM'i kullanan yaşlı hastalar, motor ve/veya kognitif fonksiyon bozukluğu açısından yakından takip edilmelidirler.

Başka bir popülasyonda gerçekleştirilen kontrollü çalışmalarda, 874 hastanın 39'u (%5'i) 65 yaş ve üzerindedir. Advers reaksiyonlara bağlı olarak tedavinin kesilmesi yaşlılarda genç yetişkinlere göre artmıştır (%21'e %19). Yaşlılarda baş ağrısı sıklığı önemli derecede artış göstermiştir (%39'a %19). En sık görülen advers reaksiyonlar her iki yaş kategorisinde de benzer olmuştur. Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi, genellikle dozlama aralığının alt sınırından başlanarak; karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonunda azalmanın ve eşlik eden hastalıkların veya diğer ilaç tedavisinin daha yüksek sıklıkta olduğu göz önünde bulundurulurak dikkatle yapılmalıdır.

Epileptik hastalar:

Sodyum oksibat ile tedavi edilen hastalarda nöbetler grlmştir. Sodyum oksibatın epilepsi hastalarında güvenlilik ve etkililiği saptanmamıştır, bu nedenle bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Geri ekilme etkisi ve yoksunluk sendromu:

Sodyum oksibat tedavisinin kesilmesinin etkileri kontrollü klinik çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bazı hastalarda XYREM tedavisinin kesilmesini takiben katapleksi tekrar daha yüksek sıklıkla görülebilir ise de, bu hastalığın normal değişkenliğine de bağlı olabilir. XYREM tedavisi, dozun kademeli olarak azaltılmasına gerek duyulmadan kesilebilir. Sodyum oksibat tedavisinin kesilmesinin etkileri, kontrollü klinik çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir

Terapötik doz aralığı aşıldığında, sık tekrarlanan dozlarda (günde 18 g ila 250 g) yasadışı GHB kullanımının kesilmesinden sonra hafif ila ciddi aralığında değişen yoksunluk vakaları bildirilmiştir. GHB'nin aniden kesilmesini takip eden yoksunluk belirti ve semptomları; uykusuzluk, huzursuzluk, anksiyete, psikoz, uyuşukluk, bulantı, terleme, kas krampları, taşikardi, baş ağrısı, sersemlik, rebound yorgunluk ve uykululuk, konfüzyon ve özellikle şiddetli yoksunluk durumunda, görsel halüsinasyonlar, ajitasyon ve deliryumu içermektedir. Bu semptomlar genellikle 3 ila 14 gün içinde hafiflemiştir. Ciddi yoksunluk vakalarında hastaneye yatış gerekebilir. Sodyum oksibat tedavisinin kesilmesinin etkileri kontrollü klinik çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Narkolepsi/katapleksi hastalarında terapötik dozlarda sodyum oksibat ile yapılan klinik çalışmada, klinik çalışmanın sona

ermesiyle tedavinin aniden kesilmesini takiben iki hastada anksiyete ve bir hastada uykusuzluk bildirmiştir; aynı zamanda, anksiyetesi olan iki hastada katapleksi belirgin şekilde artmıştır.

Sodyum alımı:

XYREM kullanan hastalar, günlük 0,82 g'dan (4,5 g/gün XYREM dozu için) 1,6 g'a (9 g/gün XYREM dozu için) kadar değişen aralıkta ek sodyum alımına maruz kalacaktır. Kalp yetmezliği, hipertansiyon veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sodyum alımını azaltıcı diyet önerileri dikkatle değerlendirilmelidir (*bkz. Bölüm 4.2 ve 4.9*).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

XYREM' in alkol ile birlikte kullanılması sodyum oksibatın SSS baskılayıcı etkilerinde güçlü bir artış ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, hastalar XYREM ile alkollü içecekleri birlikte kullanmamalıdır.

XYREM sedatif hipnotikler veya diğer SSS depresanları ile birlikte kullanılmamalıdır.

Sedatif hipnotikler:

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan ilaç etkileşim çalışmalarında sodyum oksibat (2,25 g'lık tek doz) ile lorazepam (bir anksiyolitik [benzodiazepin] 2 mg'lık tek doz) ve zolpidem tartrat (hipnotik [non-benzodiazepin] 5mg'lık tek doz) arasında farmakokinetik etkileşim gösterilmemiştir. Sodyum oksibat (2,25g) ile lorazepamın (2 mg) eşzamanlı uygulanmasının ardından uyku halinde bir artış gözlemlenmiştir. Zolpidem ile farmakodinamik etkileşim değerlendirilmemiştir. Günde 9 g'a kadar çıkan sodyum oksibatın yüksek dozları, hipnotiklerin yüksek dozları (önerilen dozlama aralığı içinde) ile birlikte uygulandığında, SSS depresyonu ve/veya solunum depresyonu belirtileri ile ilişkili farmakodinamik etkileşimler göz ardı edilemez (*bkz. Bölüm 4.3*)

Sodyum oksibatın opioid analjezikler, benzodiazepinler, yatıştırıcı antidepressanlar veya antipsikotikler, yatıştırıcı antiepileptikler, genel anestezipler, kas gevşeticiler ve/veya yasadıışı SSS depresanları dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere diğer SSS depresanları ile birlikte kullanımı solunum depresyonu, hipotansiyon, derin sedasyon, senkop ve ölüm riskini artırabilir. Bu SSS depresanlarının sodyum oksibat ile kombine olarak kullanılması gerekirse bir veya daha fazla SSS depresanının (sodyum oksibat dahil) dozunun azaltılması veya kesilmesi düşünülmelidir. Ek olarak, kısa süreli bir opioid kullanımı (örneğin, postoperatif veya perioperatif) gerekiyorsa sodyum oksibat ile tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Tramadol:

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, sodyum oksibat (2,25g'lık tek doz) ve tramadol (100 mg'lık tek doz) arasında farmakokinetik/ farmakodinamik etkileşim olmadığını göstermiştir. Günde 9 g'a kadar çıkan sodyum oksibatın yüksek dozları, opioidlerin yüksek dozları (önerilen dozlama aralığı içinde) ile birlikte uygulandığında, SSS depresyonu ve/veya solunum depresyonu belirtileri ile ilişkili farmakodinamik etkileşimler göz ardı edilemez (*bkz. Bölüm 4.3*)

Antidepresanlar:

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan ilaç etkileşim çalışmaları, sodyum oksibat (2,25 g'lık tek doz) ile antidepresanlar protriptilin hidroklorür (10 mg'lık tek doz) ve duloksetin (kararlı durumda 60 mg) arasında farmokinetik etkileşimler olmadığını göstermiştir. Sodyum oksibatın tek başına tek doz (2,25g) uygulamaları ile duloksetin (kararlı durumda 60 mg) ve sodyum oksibatın (2,25g) birlikte uygulaması karşılaştırıldığında uykuya eğilimde ek bir etki gözlemlenmemiştir. Antidepresanlar katapleksinin tedavisinde kullanılmıştır. Antidepresanlar ve sodyum oksibatın olası aditif etkisi göz ardı edilemez. Sodyum oksibat trisiklik antidepresanlar ile birlikte uygulandığı zaman advers reaksiyon görülme sıklığı artmıştır.

Modafinil:

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir ilaç etkileşim çalışması, sodyum oksibat (4.5g'lık tek doz) ile modafinil (bir stimülan; 200mg'lık tek doz) arasında farmokinetik etkileşimler olmadığını göstermiştir. Narkolepside klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %80'inde sodyum oksibat SSS uyarıcı ajanlar ile eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Bu durumun gece boyunca solunumu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Omeprazol:

Omeprazolün (gastrik pH'ı değiştiren bir ilaç) sodyum oksibat ile birlikte uygulanması sodyum oksibatın farmakokinetiği üzerine klinik açıdan anlamlı bir etkide bulunmamıştır. Bu nedenle sodyum oksibat, proton pompası inhibitörleri ile birlikte verildiğinde doz ayarlamasına gerek yoktur.

İbuprofen:

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan ilaç etkileşimi çalışmalarında sodyum oksibat ve ibuprofen arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim olmadığı gösterilmiştir.

Diklofenak:

Sağlıklı yetişkinlerde yapılan ilaç etkileşimi çalışmalarında sodyum oksibat ve diklofenak arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim olmadığı gösterilmiştir. Psikometrik testler ile ölçüldüğü üzere, sağlıklı yetişkinlerde sodyum oksibat ve diklofenak birlikte kullanımı, XYREM'in tek başına verildiğinde neden olduğu dikkat eksikliğini azaltmıştır.

GHB dehidrogenaz inhibitörleri:

Sodyum oksibat, GHB dehidrogenaz ile metabolize olduğundan bu enzimi inhibe veya stimüle eden ilaçlarla potansiyel etkileşim riski vardır (örn; valproat, fenitoin veya etosüksimid) (*bkz. Bölüm 4.4*).

Sodyum oksibat (6 g/gün) valproat ile (1250 mg/gün) ile birlikte verildiğinde, sodyum oksibata sistemik maruziyet yaklaşık %25 artmış ancak C_{maks} 'ta önemli bir değişiklik olmamıştır. Valproatın farmakokinetiğinde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Kognitif fonksiyonlarda artan bozulma ve uykululuk dahil olmak üzere sonuçta oluşan farmakodinamik etkiler, tek tek alınmalarına kıyasla, birlikte uygulandıklarında daha fazladır.

Bu iki ilacın birlikte kullanımına izin verilirse, hasta cevabı ve tolerabilitesi izlenmeli ve gerekli olduğunda doz ayarlamaları yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Topiramet:

Sodyum oksibat ve topirametin birlikte kullanıldığı hastalarda klinik gözlem olarak koma ve plazma GHB konsantrasyonunda yükselme rapor edilmiştir, bu nedenle bu iki ilaç eşzamanlı kullanıldığında olası farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşimler dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.4).

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda sodyum oksibatın insan izoenzimlerinin aktivitelerini belirgin bir şekilde inhibe etmediği görülmüştür (bkz. Bölüm 5.2)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Sodyum oksibatın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerindeki etkisine dair herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmalarında teratojenisite kanıtı bulunmamış fakat hem sıçan hem de tavşan çalışmalarında embriyoletalite görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğinin ilk üç ayında ilaca maruz kalmış sınırlı sayıda hamile kadından elde edilen veriler spontan düşük riskinin arttığını göstermiştir. Bugüne kadar başka ilgili epidemiyolojik veri elde edilememiştir. Hamileliğin ikinci üç ayı ve son üç ayında, hamile hastalardan elde edilen sınırlı verilerde sodyum oksibat ile malformatif veya feto/neonatal toksisite gösterilmemiştir.

Sodyum oksibatın hamilelik süresince kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Sodyum oksibat ve/veya metabolitleri anne sütüne geçmektedir. Sodyum oksibat kullanan annelerin sütü ile beslenen bebeklerin uyku düzeninde değişiklikler gözlemlenmiştir ki bu durum sodyum oksibatın sinir sistemi üzerindeki etkileri ile tutarlı olabilir. Bu nedenle emziren kadınlarda XYREM kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilitite

Sodyum oksibatın üreme yeteneği üzerindeki etkisine dair herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. 1000 mg/kg/gün'e çıkan GHB dozlarında dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalar, fertilitite üzerinde advers etki olduğuna dair bir kanıt göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sodyum oksibatın araç veya makine kullanma üzerinde önemli bir etkisi vardır.

Hastalar XYREM'i aldıktan sonra en az 6 saat boyunca makine ve araç kullanma gibi zihin açıklığı veya motor koordinasyon gerektiren aktivitelerde bulunmamalıdır.

Hastalar XYREM'i ilk almaya başladığında, sonraki gün üzerlerinde ilacın artık etkisi olup olmadığını görene kadar; araba ve ağır makineleri kullanırken veya tehlikeli olabilecek veya tam bir zihin açıklığı gerektirecek işleri yaparken çok dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın olarak bildirilen advers ilaç etkileri; sersemlik hissi, mide bulantısı ve baş ağrısıdır. Bu advers ilaç etkilerinin tümü hastaların %10 ila 20'sinde görülmüştür. En ciddi advers reaksiyonlar intihar girişimi, psikoz, solunum depresyonu ve konvülsiyondur.

Sodyum oksibatın narkolepsi semptomlarının tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği; çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu hasta alımı için katapleksi şartı olmayan bir çalışma haricinde toplam dört çalışmada katapleksili narkolepsi hastalarında gösterilmiştir. İki Faz 3 ve bir Faz 2 çift kör, paralel gruplu, plasebo kontrollü çalışmalar sodyum oksibatın fibromiyalji endikasyonunu değerlendirmek için yapılmıştır. Ek olarak, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, ibuprofen, diklofenak ve valproat ile çapraz ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları sağlıklı deneklerde gerçekleştirilmiş ve bölüm 4.5'te özetlenmiştir.

Klinik çalışmalar sırasında rapor edilen advers reaksiyonlara ek olarak, pazarlama sonrası deneyimde de advers reaksiyonlar rapor edilmiştir. Tedavi edilecek popülasyonda, bunların güvenilir şekilde insidansını belirlemek her zaman mümkün değildir.

MedDRA Sistem Organ Sınıflandırmasına göre istenmeyene etkiler listelenmiştir.

İstenmeyen etkilerin sıklık sıralaması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her grup içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın: Nazofarenjit, sinüzit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi, iştah azalması

Bilinmiyor: Dehidratasyon, iştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, katapleksi, anksiyete, anormal rüyalar görme, konfüzyonel durum, oryantasyon bozukluğu, kabuslar, uyurgezerlik, uyku bozukluğu, uykusuzluk, orta dönemde uykusuzluk, sinirlilik

Yaygın olmayan: İntihar girişimi, psikoz, paranoya, halüsinasyon, anormal düşünceler, ajitasyon, başlangıç dönemi uykusuzluğu

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi, cinayet düşüncesi, saldırganlık öforik durum, uyku ilişkili yeme bozuklukları, panik atak, mani/bipolar bozukluk, delüzyon, bruksizm, irritabilite, libido artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Sersemlik hissi, baş ağrısı

Yaygın: Uyku felci, somnolans, tremor, denge bozukluğu, dikkat dağınıklığı, hipoestezi, parestezi, sedasyon, tat alma bozukluğu

Yaygın olmayan: Miyoklonus, amnezi, huzursuz bacak sendromu

Bilinmiyor: Konvülsiyon, bilinç kaybı, diskinezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Bilinmiyor: Tinnitus

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, horlama, nazal konjesyon

Bilinmiyor: Solunum depresyonu, uyku apnesi, boğulma hissi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Mide bulantısı (mide bulantısının görölme sıklığı erkeklere göre kadınlarda daha yüksektir).

Yaygın: Kusma, üst karın ağrısı, diyare

Yaygın olmayan: Fekal inkontinans

Bilinmiyor: Ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hiperhidroz, döküntü

Bilinmiyor: Ürtiker, anjiyoödem, sebore

Kas -iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kas spazmları, sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Enürezis noktürna, üriner inkontinans

Bilinmiyor: Pollaküri/miktürisyon aciliyeti, noktüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Asteni, yorgunluk, içkili gibi hissetme, periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın: Kan basıncında artış, kilo verme

Yaralanma, zehirlenme

Yaygın: Düşme

Bazı hastalarda sodyum oksibat tedavisinin kesilmesini takiben katapleksi tekrar daha yüksek sıklıkla görülebilir ise de bu, hastalığın normal değişkenliğine de bağlı olabilir.

Narkolepsi/ katapleksi hastalarında terapötik dozlarda sodyum oksibat ile yapılan klinik çalışmalarda yoksunluk sendromuna dair net bir bulgu olmamasına rağmen, seyrek olarak bazı vakalarda GHB' nin kesilmesinden sonra uykusuzluk, baş ağrısı, anksiyete, sersemlik hissi, uyku bozukluğu, somnolans, halüsinasyon ve psikotik bozukluklar gibi advers olaylar gözlemlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sodyum oksibatın doz aşımına ilişkin belirti ve bulgular ile ilgili bilgi sınırlıdır. Verilerin çoğu GHB' nin yasa dışı kullanımından kaynaklanmaktadır. Sodyum oksibat GHB' nin sodyum tuzudur. Yoksunluk sendromu ile ilişkili olaylar terapötik doz aralığının dışında gözlenmiştir.

Semptomlar:

Hastalarda ataksi ve koma ile konfüzyonel ajite olmuş saldırgan durum arasında hızlı dalgalanmalı değişen düzeylerde bilinç depresyonu görülmüştür. Kusma (bilinç bozukluğu ile birlikte), fazla terleme, baş ağrısı ve psikomotor becerilerde bozukluk gözlemlenebilir. Bulanık görme bildirilmiştir. Daha yüksek dozlarda, asidozun yanı sıra, artan derinlikte koma gözlemlenmiştir. Miyoklonus ve tonik-klonik nöbetler bildirilmiştir. Solunum derinliğinde ve hızında bozukluk, entübasyon ve ventilasyon gerektiren hayatı tehdit eden solunum depresyonu bildirilmiştir. Cheyne-Stokes solunumu ve apne gözlemlenmiştir. Bilinç kaybına bradikardi ve hipotermi hatta kas hipotonisi eşlik edebilir, fakat tendon refleksleri korunur. Bradikardi intravenöz atropin uygulamasına cevap verir. NaCl infüzyonu ile eşzamanlı kullanımda, metabolik alkaloz ile birlikte hipernatremi olayları görülmüştür.

Tedavi:

Eş zamanlı alınan maddelerden şüpheleniliyorsa gastrik lavaj düşünülmelidir. Bilinç bozukluğu varlığında kusma görülebileceğinden entübasyon ile havayolunun korunması ve uygun vücut duruşu (sol lateral yatar pozisyon) sağlanması gerekebilir. Ağır komatöz hastalarda öğürme refleksinin olmayabilmesine rağmen, bilinci açık olmayan hastalar bile entübasyona karşı koyabileceklerinden hızlı sekansla indüksiyon (sedatif kullanmadan) düşünülmelidir.

Flumazenil uygulanmasının sodyum oksibatın santral depresan etkilerini geri çevirmesi beklenmez. GHB ile doz aşımı tedavisinde naloksonun kullanımını önermek için yeterli veri bulunmamaktadır. Sodyum oksibat doz aşımında, hemodiyaliz ve ekstrakorporeal ilaç uzaklaştırmanın diğer formlarının kullanımı araştırılmamıştır, fakat GHB doz aşımına bağlı asidoz vakalarında bildirilmiştir. Ancak, sodyum oksibatın hızla metabolize olması nedeniyle, bu önlemler desteklenmeyebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Sinir Sistemi İlaçları

ATC kodu: N07XX04

Etki mekanizması:

Sodyum oksibat narkolepsili hastalarda, gün içinde aşırı uykuya eğilimi ve katapleksiye azaltan ve gece boyu uykudaki bölünmeleri azaltarak uyku yapısını değiştiren bir santral sinir sistemi depresanıdır. Sodyum oksibatın narkolepsi üzerindeki etkisini açıklayan kesin mekanizma bilinmemektedir, bununla birlikte, XYREM' in bu etkiyi yavaş (delta) dalga uykusunu uzatarak ve gece boyu uykuyu düzenleyerek oluşturduğu düşünülmektedir. Gece uykusundan önce uygulanan XYREM uyku başlangıç REM periyotlarının (SOREMP) sıklığını azaltırken, 3. ve 4. evre uykusunu ve uyku latensini arttırır. Diğer mekanizmalar da etkili olabilir bu nedenle araştırılması gerekir.

Klinik çalışma veri tabanında, hastaların %80'inden fazlası eşzamanlı stimülan kullanımına devam etmiştir.

Sodyum oksibatın narkolepsi semptomlarının tedavisindeki etkililiği, katapleksisi olan narkolepsili hastalarda (çalışma 2 hariç, bu grupta katapleksi çalışmaya alınma kriteri değildir) dört çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, paralel grup çalışmada (Çalışmalar 1, 2, 3 ve 4) kanıtlanmıştır. Eşzamanlı stimülan kullanımına tüm çalışmalarda izin verilmiştir (çalışma 2'nin aktif tedavi fazı hariç). Çalışma 2 hariç tüm denemelerde aktif tedavi öncesi antidepressanların kullanımı kesilmiştir. Her bir denemede günlük doz 2 eşit doza bölünmüştür. Her gece ilk doz yatma zamanı alınmıştır ve ikinci doz 2,5-4 saat sonra alınmıştır.

Tablo 1: Narkolepsi Tedavisinde Sodyum Oksibat Kullanımı ile Yapılan Klinik Çalışmaların Özeti

Çalışma	Primer Etkililik	N =	Sekonder Etkililik	Süre	Aktif Tedavi ve Dozu (g/gün)
Çalışma 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Uyku Yapısı/ Katapleksi/Naps/FOSQ	8 hafta	XYREM 4,5-9
Çalışma 2	EDS (MWT)	231	Uyku yapısı/ESS/CGIc/Naps	8 hafta	XYREM 6-9 Modafinil 200-600mg
Çalışma 3	Katapleksi	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 hafta	XYREM 3-9
Çalışma 4	Katapleksi	55	Yok	4 hafta	XYREM 3-9

EDS- Gün içinde aşırı uykuya eğilim; ESS-Epworth Uykuya eğilim skalası; MWT- Uyanıklık İdamesi Testi; Naps- elde olmayan gün içi uyuklamaların sayısı; CGIc- Klinik Global Değişiklik İzlenimi; FOSQ- Uyku Anketinin Fonksiyonel Sonuçları

Çalışma 1, narkolepsili 246 hastayı kapsamaktadır ve 1 haftalık titrasyon periyodunu dahil etmiştir. Etkililiğin primer ölçütleri; Epworth Uykuya Eğilim Skalası (ESS) ile ölçülen gün içinde aşırı uykuya eğilimde değişiklikler ve Klinik Global Değişiklik İzlenimi (CGIc) kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirilen hastanın narkolepsi belirtilerinin genel şiddetindeki değişikliklerdir.

Tablo 2: Çalışma 1'de ESS Özeti

Epworth Uykuya Eğilim Skalası (ESS: aralık 0-24)				
ÇALIŞMA 1				
Doz Grubu [g/gün (n)]	Başlangıç	Son nokta	Başlangıca göre ortanca değişiklik	Plaseboya kıyasla başlangıca göre değişim (p-değeri)
Plasebo (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

Tablo 3: Çalışma 1'de CGI-c Özeti

Klinik Global Değişiklik İzlenimi (CGI-c)		
Doz Grubu [g/gün (n)]	Yanıt Verenler * N (%)	Plaseboya kıyasla Başlangıca göre değişim (p- değeri)
Plasebo (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 verileri iyileşmiş veya çok iyileşmiş hastalar olan yanıt verenlerin tanımlanması ile analiz edilmiştir.

Çalışma 2, narkolepside gün içinde uykuya eğilimin tedavisinde, oral uygulanan sodyum oksibat, modafinil ve sodyum oksibat + modafinilin etkilerini plasebo ile karşılaştırmıştır. 8 haftalık çift-kör periyodu boyunca, hastalar, belirlenen dozda modafinil veya eşdeğeri plaseboyu almışlardır. İlk 4 hafta boyunca sodyum oksibat dozu veya eşdeğeri plasebo 6 g/gün'dür ve kalan 4 hafta boyunca 9 g/gün'e arttırılmıştır. Etkililiğin primer ölçütü MWT' de objektif yanıt olarak ölçülen gün içinde aşırı uykuya eğilimdir.

Tablo 4: Çalışma 2'de MWT Özeti

ÇALIŞMA 2				
Doz Grubu	Başlangıç	Son Nokta	Başlangıca göre ortalama değişiklik	Plaseboya kıyasla son nokta
Plasebo (56)	9,9	6,9	- 2,7	-
Sodyum oksibat (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	- 0,6	0,004
Sodyum oksibat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Çalışma 3, başlangıçta hafiften şiddetliye doğru katapleksisi (hafta başına ortalama 21 katapleksi atağı) olan 136 narkoleptik hastayı dahil etmektedir. Bu çalışmada primer etkililik ölçütü katapleksi ataklarının sıklığıdır.

Tablo 5: Çalışma 3 Sonuçlarının Özeti

Dozaj	Denek Sayısı	Katapleksi Atakları		
		Başlangıç	Başlangıca göre Ortanca Değişiklik	Plaseboya kıyasla başlangıca göre değişim (p-değeri)
Çalışma 3				
		Ortanca ataklar / hafta		
Plasebo	33	20,5	- 4	-
3 g/gün	33	20	- 7	0,5235
6 g/gün	31	23	- 10	0,0529
9 g/gün	33	23,5	- 16	0,0008

Çalışma 4, 7-44 ay boyunca açık etiket sodyum oksibat alan 55 narkoleptik hastayı dahil etmektedir. Hastalar stabil dozlarında sodyum oksibat veya plasebo ile devam eden tedaviye randomize edilmiştir. Çalışma 4, sodyum oksibatın uzun süreli kullanımının ardından etkililiğini değerlendirmek için özel olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmada primer etkililik ölçütü katapleksi ataklarının sıklığıdır.

Tablo 6: Çalışma 4 Sonuçlarının Özeti

Çalışma grubu	Denek sayısı	Katapleksi atakları		
		Başlangıç	Başlangıca göre Ortanca Değişiklik	Plaseboya kıyasla başlangıca göre değişim (p-değeri)
Çalışma 4				
		Ortanca ataklar / 2 hafta		
Plasebo	29	4	21	-
Sodyum oksibat	26	1,9	0	p< 0,001

Çalışma 4'de yanıt, 6-9 g/gün dozları ile tedavi edilen hastalar için sayısal olarak benzerdir fakat 6 g/gün'den daha az dozlar ile tedavi edilen hastalarda bir etki görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

XYREM oral uygulamayı takiben tamamen olmasa da hızla emilir; yüksek oranda yağ içeren yiyeceklerle emilim gecikir ve azalır. 0,5 ile 1 saat arasında bir yarılanma ömrü ile esas olarak metabolize edilerek elimine edilir.

Doz 4,5 g'dan 9 g'a yani iki katına çıkarıldığında, zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan 3,8 kat artmaktadır bu nedenle farmakokinetiği doğrusal değildir. Tekrarlı dozlaşma ile farmakokinetik değişmemektedir.

Emilim:

XYREM oral uygulamayı takiben yaklaşık %88'lik bir mutlak biyoyararlanım ile hızla emilir. Günlük dozun (9 g) iki eşit doza bölünerek, 4 saat ara ile uygulanmasından sonra ortalama doruk plazma konsantrasyonlarının (1. ve 2. doruk) sırasıyla 78 ve 142 mcg/ml olduğu belirlenmiştir. Sekiz farmakokinetik çalışmada doruk plazma konsantrasyonuna kadar geçen ortalama sürenin (T_{maks}) 0,5-2 saat olduğu görülmüştür. Oral uygulamayı takiben, sodyum oksibatın plazma düzeyleri doz artışına göre orantısaldan daha fazla artış göstermektedir. 4,5 g'dan daha yüksek tek dozlar çalışılmamıştır. Yüksek oranda yağ içeren yiyeceklerin alınmasını takiben XYREM' in hemen uygulanması emilimde gecikmeye (ortalama T_{maks} 0,75 saatten 2 saate kadar uzamıştır) ve doruk plazma düzeylerinde (C_{maks}) %58 oranında ve sistemik maruziyette (EAA) % 37 oranında azalmaya neden olmuştur.

Dağılım:

Sodyum oksibat, ortalama olarak 190-384 ml/kg'lık dağılım hacmi olan hidrofilik bir bileşiktir. 3-300 mcg/ml arasında değişen sodyum oksibat konsantrasyonlarında %1'den azı plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Hayvan çalışmalarında sodyum oksibat için majör eliminasyon yolağının biyotransformasyon olduğu gösterilmiştir. Trikarboksilik asit (Krebs) döngüsü ve ikincil olarak β -oksidasyon yoluyla karbondioksit ve su üretilir. Birincil metabolik yolakta sitozolik NADP⁺-ilişkili enzim olan GHB dehidrogenaz rol alır ve sodyum oksibatın süksinik semialdehite dönüşümünü katalize eder, daha sonra süksinik semialdehit dehidrogenaz enzimi ile süksinik semialdehitin süksinik asite biyotransformasyonu gerçekleşir. Süksinik asit Krebs döngüsüne girerek karbondioksit ve suya metabolize edilir.

İkinci bir mitokondriyal oksidoredüktaz enzimi, bir transhidrogenaz da, α -ketoglutarat varlığında süksinik semialdehite dönüşümü katalize eder. Biyotransformasyon için bir diğer yol 3,4-dihidroksibütiratın Asetil-CoA'ya β -oksidasyonudur, Asetil-CoA da sitrik asit döngüsüne girer ve karbondioksit ve su oluşur. Aktif metabolit tanımlanmamıştır.

İnsan toplu karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, sodyum oksibatın 3 mM'lık (378 mcg/ml) konsantrasyona kadar insan izoenzimlerinin (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A) aktivitelerini anlamlı ölçüde inhibe etmediği gösterilmiştir. Bu düzeyler, terapötik dozlar ile elde edilen düzeylerden oldukça yüksektir.

Eliminasyon:

Sodyum oksibatın klerensi yaklaşık olarak tamamının karbondioksite biyotransformasyonu ile ve sonra bu karbondioksitin soluk verme sırasında eliminasyonu ile olmaktadır.

Ortalama olarak, değişmemiş ilacın %5'inden azı, dozlamadan sonra ki 6 ile 8 saat içinde insan idrarında görülür. Dışkı ile atılım ihmal edilebilir düzeydedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doz, 4,5 g'dan 9 g'a yani iki katına çıkarıldığında, zamana karşı plazma konsantrasyon eğrisi altında kalan alan 3,8 kat artmaktadır bu nedenle farmakokinetiği doğrusal değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Yaş:

Geriyatrik popülasyon: 65 yaşın üstündeki sınırlı sayıdaki hasta ile, 65 yaşın altındaki hastalarda, XYREM' in farmakokinetiğinde bir farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda XYREM' in farmakokinetiği çalışılmamıştır.

İrk:

İrkin, sodyum oksibatın metabolizması üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Sodyum oksibatın atılımında böbrekler önemli bir rol oynamadığından böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır; böbrek fonksiyonunun XYREM' in farmakokinetiği üzerine bir etkisinin olması beklenmez.

Karaciğer yetmezliği:

Sodyum oksibat önemli ölçüde presistemik (hepatik ilk geçiş) metabolizasyona uğrar. 25 mg/kg'lık oral tek doz uygulamanın ardından EAA değerleri sirozlu hastalarda iki katına çıkar, sağlıklı yetişkinlerde görünür oral klerens 9,1'den Sınıf A'da (asitsiz) 4,5 ml/dak/kg'a, Sınıf C'de (asitli) 4,1 ml/dak/kg'a düşmüştür. Sınıf C ve Sınıf A hastalarında eliminasyon yarılanma ömrü kontrol deneklerine göre anlamlı ölçüde daha uzundur (ortalama $t_{1/2}$ 59 ve 32, kontrollerde 22 dakika). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu yarıya düşürülmeli ve doz artışlarına verilen cevap yakından izlenmelidir (*bkz. Bölüm 4.2*).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda (90 gün ve 26 hafta) ve köpeklerde (52 hafta) yapılan sodyum oksibatın tekrarlı uygulamaları sonucunda makro- ve mikro-patoloji ve klinik kimyada anlamlı herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Tedaviye bağlı klinik bulgular başlıca sedasyon, gıda tüketiminin azalması ve vücut ağırlığındaki, kilo alımındaki ve organ ağırlıklarındaki sekonder değişimlere bağlıdır. NOEL' de sıçan ve köpek maruziyetleri insanlara göre düşük (~%50) bulunmuştur. *In vitro* ve *in vivo* tayinlerde sodyum oksibatın mutajenik ve klastojenik olmadığı saptanmıştır.

GHB' nin bir ön ilacı olan Gama butirolakton (GBL) , insanlarda beklenilene (1,21-1.64 katı) benzer maruziyetlerde test edildiğinde NTP tarafından sıçanlarda non-karsinojenik, farelerde ise, yüksek doz grubunda yüksek mortalite nedeniyle yorumlanması zor olan feokromasitomalarda hafif bir artışa bağlı olarak şüpheli karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. Sıçanlarda oksibat ile yapılan bir karsinojenite çalışmasında bileşiğe bağlı tümör tanımlanmamıştır.

GHB' nin çiftleşme, genel olarak üreme veya sperm parametreleri üzerine etkisinin olmadığı ve 1000 mg/kg/gün (hamile olmayan hayvanlarda hesaplanan insan maruziyetinin 1,64 katı) dozuna kadar embriyo-fetal toksisite oluşturmadığı belirlenmiştir. Yüksek doz verilen hayvanların F1 (ilk) jenerasyonunda laktasyon periyodu sırasında ortalama yavru ağırlığı azalmış ve perinatal mortalite artmıştır. Maternal toksisite ile bu gelişimsel etkiler arasında ilişki saptanamamıştır. Tavşanlarda, düşük fetotoksisite gözlemlenmiştir.

İlaç ayırımı çalışmaları, GHB' nin bazı açılardan alkol, morfin ve belirli GABA-mimetik ilaçlarınkine benzer özgün bir ayırt edici uyarı oluşturduğunu göstermektedir. Sıçanlarda, farelerde ve maymunlarda yapılan kendi kendine uygulama çalışmalarında çelişen sonuçlar elde edilmiştir, kemirgenlerde GHB' ye tolerans yanında alkol ve baklofene çapraz tolerans açıkça gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Saf su

Malik asit (pH ayarı için)

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

60 ay

İlk açıldıktan sonra: 40 gün

Dozlama kaplarında sulandırıldıktan sonra çözelti 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

Ürünü, ilk açıldıktan sonra da 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutu, çocuk emniyetli PE/PP vidalı kapaklı 180 ml oral çözelti içeren 240ml'lik amber renkli PET şişe, basınçlı şişe adaptörü (PIBA) ile ölçülü enjektör ve 2 adet HDPE çocuk emniyetli kapaklı flakon şeklinde PP dozlama kabından oluşur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma A.Ş.

Palladium Tower Barbaros Mah. Kardelen Sok. No:2 Kat:24/80

34746 Ataşehir/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi: 12.11.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ