

1. NÁZOV LIEKU

Xyrem 500 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 500 mg natriumoxybátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Perorálny roztok je číry až mierne opaleskujúci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba narkolepsie s kataplexiou u dospelých pacientov, u dospievajúcich a detí vo veku od 7 rokov. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a udržiavať pod vedením lekára so skúsenosťou s liečbou narkolepsie. Lekár sa musí presne riadiť podľa kontraindikácií, varovaní a bezpečnostných opatrení. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná začiatková dávka je 4,5 g natriumoxybátu denne rozdelená do dvoch rovnakých dávok 2,25 g/dávka. Dávka sa má titrovať na účinnú na základe účinnosti a znášanlivosti (pozri časť 4.4) až na maximálnu 9 g/deň, rozdelenú do dvoch rovnakých dávok po 4,5 g/dávka, zvýšením alebo znížením dávky po 1,5 g/deň (t.j. po 0,75 g/dávka). Medzi jednotlivými zvyšovaniami dávky sa odporúča interval minimálne jeden až dva týždne. Dávka 9 g/deň sa nemá prekročiť z dôvodu možného výskytu závažných príznakov pri dávkach 18 g/deň alebo vyšších (pozri časť 4.4).

Jednorazové dávky 4,5 g sa nemajú podávať bez predchádzajúcej titrácie pacienta do tejto hladiny dávky.

Ak sa natriumoxybát užíva súbežne s valproátom (pozri časť 4.5), odporúča sa zníženie dávky natriumoxybátu o 20 %. Ak sa natriumoxybát užíva súbežne s valproátom, odporúčaná začiatková dávka natriumoxybátu je 3,6 g/deň podávaná perorálne v dvoch rovnako rozdelených dávkach približne po 1,8 g. Ak je súbežné podávanie natriumoxybátu s valproátom odôvodnené, je potrebné sledovať odpoveď a znášanlivosť pacienta a podľa toho upraviť dávku (pozri časť 4.4).

Vysadenie Xyremu

Účinky z vysadenia nátriumoxybátu neboli systematicky hodnotené v kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.4).

Pokiaľ pacient ukončí užívanie tohto lieku na viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní, titrácia sa má znovu začať od najnižšej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Starší pacienti musia byť pri užívaní nátriumoxybátu starostlivo monitorovaní z dôvodu zhoršenia motorickej a /alebo kognitívnej funkcie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U všetkých pacientov s poškodením pečene sa má začiatková dávka znížiť na polovicu a starostlivo monitorovať reakciu na zvyšovanie dávok (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U všetkých pacientov s poškodením obličiek sa má zvážiť odporúčanie na zníženie príjmu sodíka (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Dospievajúci a deti vo veku od 7 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg:

Xyrem sa podáva perorálne dvakrát od večera (v noci). Odporúčané dávkovanie je uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Odporúčaná počiatková dávka a titrácia nátriumoxybátu u pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť pacienta	Počiatková celková denná dávka (užívaná v 2 rozdelených dávkach)*	Titračná schéma (po klinický účinok)	Odporúčaná maximálna celková denná dávka
15 kg – < 20 kg	≤ 1 g/deň	≤ 0,5 g/deň/týždeň	0,2 g/kg/deň
20 kg – < 30 kg	≤ 2 g/deň	≤ 1 g/deň/týždeň	
30 kg – < 45 kg	≤ 3 g/deň	≤ 1 g/deň/týždeň	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/deň	≤ 1,5 g/deň/týždeň	9 g/deň

* Pred spaním a po 2,5 až 4 hodinách. Deťom, ktoré v noci spia viac ako 8 hodín, možno nátriumoxybát podať neskôr než pred spaním, a to počas noci v dvoch rovnako rozdelených dávkach s časovým odstupom 2,5 až 4 hodiny medzi jednotlivými dávkami.

Dávka sa má postupne titrovať na účinnú na základe účinnosti a znášanlivosti (pozri časť 4.4). Odporúča sa časový odstup minimálne jeden až dva týždne medzi zvýšením dávky. Odporúčania týkajúce sa nátriumoxybátu u pediatrických pacientov (počiatková dávka, titračná schéma a maximálna dávka) vychádzajú z telesnej hmotnosti. Preto sa má u pacientov v pravidelných intervaloch kontrolovať telesná hmotnosť, najmä počas titrácie, aby sa zabezpečilo podanie vhodnej dávky nátriumoxybátu.

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg je odporúčaná maximálna celková denná dávka 0,2 g/kg/deň. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg je maximálna celková denná dávka 9 g/deň.

Ak sa nátriumoxybát užíva súbežne s valproátom (pozri časť 4.5), odporúča sa zníženie dávky nátriumoxybátu o 20 %, napr. 4,8 g/deň namiesto 6 g/deň.

Bezpečnosť a účinnosť nátriumoxybátu u detí mladších ako 7 rokov nebola stanovená, a preto sa neodporúča podávať nátriumoxybát pacientom mladším ako 7 rokov. Deti s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg nemajú užívať nátriumoxybát. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Spôsob podávania

Xyrem sa má užívať perorálne pred spaním a druhá dávka s odstupom 2,5 až 4 hodín. Odporúča sa pripraviť obe dávky Xyremu v rovnakom čase pred spaním.

Xyrem sa na použitie dodáva s kalibrovanou odmernou striekačkou a s dvoma 90 ml dávkovacími pohármi s detskými bezpečnostnými uzávermi. Každá odmeraná dávka Xyremu sa musí pred požitím pripraviť do dávkovacieho pohára a pred požitím zriediť so 60 ml vody.

Keďže jedlo významne znižuje biologickú dostupnosť nátriumoxybátu, dospelí aj pediatrickí pacienti majú byť najmenej niekoľko hodín (2-3) pred užitím prvej dávky Xyremu pred spaním. Dospelí a pediatrickí pacienti majú vždy dodržiavať rovnaký čas odstavu užitia dávky lieku od jedla. Dávky lieku sa majú použiť do 24 hodín po príprave, inak sa majú zlikvidovať. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s veľkou depresívnou poruchou.

Pacienti s deficienciou sukcinátsemialdehyddehydrogenázy.

Pacienti liečení opiátmi alebo barbiturátmi.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Xyrem má potenciál spôsobiť útlm dýchania.

Respiračná a CNS depresia

Nátriumoxybát má tiež potenciál vyvolať útlm dýchania. U pacientov sa má pred liečbou vykonať vyšetrenie zamerané na spánkové apnoe a pri zvažovaní liečby je potrebná opatrnosť. U zdravého dobrovoľníka bolo po jednorazovom užití 4,5 g nalačno pozorované apnoe a útlm dýchania (dvojnásobok odporúčenej začiatkovej dávky). Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa pozorovalo, že užívanie nátriumoxybátu môže predisponovať pacientov k pocitu dusenia počas spánku. Lekár sa má pacientov pýtať na prípadné prejavy útlmu centrálného nervového systému (CNS) alebo dýchania. Osobitná opatrnosť sa má venovať pacientom s existujúcou poruchou dýchania. Počas liečby je potrebné sledovať, či sa u pacientov nevyskytujú prejavy útlmu dýchania. Pacienti s BMI ≥ 40 kg/m² sa majú pri užívaní nátriumoxybátu starostlivo sledovať z dôvodu vyššieho rizika spánkového apnoe. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Približne 80 % pacientov, ktorí dostávali nátriumoxybát počas klinických štúdií, zotrvalo v užívaní CNS stimulancia. Nie je známe, či to ovplyvnilo dýchanie v noci. Pred zvýšením dávky nátriumoxybátu (pozri časť 4.2) majú predpisujúci lekári zohľadniť, že až u 50 % pacientov s narkolepsiou sa vyskytuje spánkové apnoe.

- *Benzodiazepíny*

Vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika respiračnej depresie sa treba vyhnúť súbežnému užívaniu benzodiazepínov a nátriumoxybátu.

- *Alkohol a lieky s tlmivým účinkom na CNS*
Kombinované používanie alkoholu alebo akýchkoľvek liekov s tlmivým účinkom na CNS s nátriumoxybátom môže mať za následok zosilnenie tlmivých účinkov nátriumoxybátu na CNS, rovnako ako aj zvýšené riziko respiračnej depresie. Preto je potrebné upozorniť pacientov, aby nepožívali alkohol spolu s nátriumoxybátom.
- *Gamma hydroxybutyrát (GHB) inhibítory dehydrogenázy*
Opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne valproátom alebo inými inhibítormi GHB dehydrogenázy, pretože pri podávaní nátriumoxybátu súbežne s valproátom sa pozorovali farmakokinetické a farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5). Ak je súbežné používanie odôvodnené, je potrebné zvážiť úpravu dávky (pozri časť 4.2). Navyše sa má starostlivo sledovať odpoveď a znášateľnosť pacienta a podľa toho sa má upraviť dávka.
- *Topiramát*
Existuje klinický nález (klinické nálezy) kómy a zvýšenej plazmatickej koncentrácie GHB po súbežnom podaní nátriumoxybátu s topiramátom. Preto treba pacientov varovať, aby neužívali topiramát spolu s nátriumoxybátom (pozri časť 4.5).

Potenciál zneužívania a závislosti

Nátriumoxybát, čo je sodná soľ GHB, je liečivo s tlmivým účinkom na CNS s dobre známym potenciálom zneužívania. Pred liečbou majú lekári u pacientov zhodnotiť anamnézu alebo náchylnosť na zneužívanie liekov. Pacientov treba pravidelne sledovať a v prípade podozrenia na zneužívanie sa má liečba nátriumoxybátom vysadiť.

Boli zaznamenané prípady závislosti po nepovolenom užití GHB v častých opakovaných dávkach (18 až 250 g/deň) prevyšujúcich rozsah terapeutických dávok. I keď nemáme jednoznačný dôkaz vzniku závislosti u pacientov užívajúcich nátriumoxybát v terapeutických dávkach, túto možnosť nemožno vylúčiť.

Pacienti s porfýriou

Nátriumoxybát sa považuje za nebezpečný u pacientov s porfýriou, pretože sa ukázal porfýriogénnym u zvierat alebo v *in vitro* systémoch.

Neuropsychiatrické príhody

Počas liečby nátriumoxybátom sa môže u pacientov vyskytnúť zmätenosť. Ak k tomu dôjde, majú sa úplne vyšetriť a podľa individuálneho stavu sa má zvážiť vhodné opatrenie. Iné neuropsychiatrické príhody zahŕňajú úzkosť, psychózu, paranoju, halucinácie a agitáciu. Vznik porúch myslenia vrátane myšlienok na páchanie násilia (vrátane ubližovania iným) a/alebo abnormalít správania u pacientov liečených nátriumoxybátom si vyžaduje starostlivé a okamžité zhodnotenie.

Vznik depresie u pacientov liečených nátriumoxybátom si vyžaduje starostlivé a okamžité zhodnotenie. Pacienti s afektívnymi poruchami (vrátane depresívnej poruchy, anxiózy a bipolárnej poruchy), pokusom o samovraždu a psychózou v predchádzajúcej anamnéze sa majú mimoriadne starostlivo monitorovať z dôvodu vzniku depresívnych symptómov a/alebo suicidálnej ideácie pri užívaní nátriumoxybátu. Pri epizóde veľkej depresie je používanie nátriumoxybátu kontraindikované (pozri časť 4.3). *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Ak má pacient počas liečby nátriumoxybátom inkontinenciu moču alebo stolice, predpisujúci lekár má zvážiť vykonanie vyšetrení na vylúčenie základnej etiológie tejto poruchy.

U pacientov liečených nátriumoxybátom v klinických štúdiách sa opisala námesačnosť. Nie je jasné, či niektoré alebo všetky z týchto epizód zodpovedajú pravému somnambulizmu (parasomnia vyskytujúca sa počas non-REM spánku) alebo akejkolvek inej špecifickej zdravotnej poruche. U každého pacienta s námesačnosťou sa má zohľadniť riziko poranenia alebo sebapoškodzovania. Preto sa majú epizódy námesačnosti úplne vyšetriť a zvážiť vhodné opatrenia.

Pediatrická populácia:

Monitorovanie počas titračnej fázy

Počas titrácie sa má pri každom zvýšení dávky dôkladne monitorovať pacientova znášanlivosť, najmä vzhľadom na potenciálne prejavy útlmu centrálného nervového systému a útlmu dýchania. K dôkladnému monitorovaniu má patriť aj to, aby rodič/opatrovateľ na základe sledovania dýchania u dieťaťa a po užití nátriumoxybátu posúdil, či sa počas prvých dvoch hodín nevyskytuje akákoľvek abnormalita dýchania, napríklad prudké dýchanie, spánkové apnoe, cyanóza pier/tváre. Ak sa zistí abnormalita dýchania, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc. Ak sa po prvej dávke zistí akákoľvek abnormalita, druhá dávka sa nesmie podať. Ak sa nezistí žiadna abnormalita, môže sa podať druhá dávka. Druhá dávka sa má podať najskôr po uplynutí 2,5 hodín od užitia prvej dávky a najneskôr do 4 hodín od užitia prvej dávky. V jednotlivých prípadoch, napr. ak nie je isté, či rodič/opatrovateľ dokáže dôkladne monitorovať, ako je popísané, neodporúča sa podávať nátriumoxybát, pokiaľ nie je možné zabezpečiť lekársky dohľad nad liečbou.

Ak máte pochybnosti o podaní dávky, dávku znovu nepodávajte, aby sa znížilo riziko predávkovania.*

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Úbytok telesnej hmotnosti

Úbytok telesnej hmotnosti je u pacientov liečených nátriumoxybátom častý (pozri časť 4.8). U pediatrických pacientov je dôležité v pravidelných intervaloch kontrolovať ich telesnú hmotnosť, najmä počas titrácie dávky, aby sa zabezpečilo podávanie vhodnej dávky nátriumoxybátu (pozri časť 4.2). *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Neuropsychiatrické udalosti

U detí a dospievajúcich sa pred začatím liečby nátriumoxybátom vyžaduje mimoriadne dôkladné posúdenie možných suicidálnych alebo depresívnych stavov (pozri časť 4.8) a sledovanie akýchkoľvek udalostí vyžadujúcich si liečbu. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Alkohol a látky s tlmivým účinkom na CNS

Vzhľadom na riziko vyplývajúce z požívania alkoholu u dospievajúcich upozorňujeme, že alkohol môže u detí – dospievajúcich užívajúcich nátriumoxybát znásobiť tlmiaci účinok nátriumoxybátu na CNS a dýchanie (pozri časť 4.5). *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Príjem sodíka

Tento liek obsahuje 182,24 mg sodíka v každej 1 g dávke nátriumoxybátu, čo zodpovedá 9,11 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 82 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Xyrem sa považuje za obsahujúci vysokú dávku sodíka. To je potrebné obzvlášť zvážiť u osôb, ktorým bola odporúčaná diéta s nízkym obsahom soli. Pri liečbe pacientov so srdcovým zlyhaním, hypertenziou alebo poškodením obličiek sa má starostlivo zvážiť odporúčanie na zníženie príjmu sodíka (pozri časti 4.2 a 4.9).*

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Starší pacienti

U starších pacientov sú iba veľmi obmedzené skúsenosti s nátriumoxybátom. Starší pacienti sa preto majú pri užívaní nátriumoxybátu starostlivo monitorovať z dôvodu zhoršenia motorickej a/alebo kognitívnej funkcie.

Pacienti s epilepsiou

U pacientov liečených nátriumoxybátom boli pozorované záchvaty. U pacientov s epilepsiou nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť nátriumoxybátu, preto sa jeho použitie neodporúča.

Rebound fenomén a syndróm z vysadenia

Účinky vysadenia nátriumoxybátu sa systematicky nehodnotili v kontrolovaných klinických štúdiách. U niektorých pacientov sa môže po ukončení liečby nátriumoxybátom vrátiť kataplexia s vyššou frekvenciou, môže to však byť v dôsledku normálnej variability tejto choroby. Aj keď skúsenosti z klinických štúdií s nátriumoxybátom u pacientov s narkolepsiou/kataplexiou pri terapeutických dávkach nevykazujú jednoznačne dôkaz syndrómu z vysadenia, v zriedkavých prípadoch sa po vysadení GHB pozorovali udalosti, ako je nespavosť, bolesť hlavy, úzkosť, závrat, porucha spánku, somnolencia, halucinácie a psychotické poruchy.

Vzdelávacie materiály

S cieľom pomôcť lekárom predpisujúcim liek a poskytnúť pacientom/opatrovateľom dôležité informácie o Xyreme budú im poskytnuté vzdelávacie materiály. Materiály predovšetkým zdôraznia to, že u pediatrických pacientov je potrebné vykonať počiatočné posúdenie ich rastu a schopnosti učiť sa, a že okrem akýchkoľvek vedľajších účinkov je potrebné nahlásiť poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti diéta a aj každú zmenu v správaní (sociálnom a vzdelávacom). *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinované použitie alkoholu s nátriumoxybátom môže viesť k zosilneniu tlmivých účinkov nátriumoxybátu na centrálny nervový systém. Je potrebné upozorniť pacientov, aby nepožívali žiadne alkoholické nápoje v kombinácii s nátriumoxybátom.

Nátriumoxybát sa nemá používať v kombinácii so sedatívnyimi hypnotikami alebo inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS.

Sedatívne hypnotiká

Liekové interakčné štúdie u zdravých dospelých s nátriumoxybátom (jednorazová dávka 2,25 g) a lorazepamom (jednorazová dávka 2 mg) a zolpidemiumtartarátom (jednorazová dávka 5 mg) nepreukázali žiadne farmakokinetické interakcie. Po súbežnom podávaní nátriumoxybátu (2,25 g) a lorazepamu (2 mg) sa pozorovala zvýšená ospalosť. Farmakodynamická interakcia so zolpidemom sa nehodnotila. Keď sa kombinujú vyššie dávky až do 9 g/deň nátriumoxybátu s vyššími dávkami hypnotík (v rámci odporúčaného rozsahu dávok), nie je možné vylúčiť farmakodynamické interakcie sprevádzané symptómami depresie CNS a/alebo depresiou dýchania (pozri časť 4.3).

Tramadol

Lieková interakčná štúdia u zdravých dospelých s nátriumoxybátom (jednorazová dávka 2,25 g) a tramadolom (jednorazová dávka 100 mg) nepreukázala žiadnu farmakokinetickú/farmakodynamickú

interakciu. Keď sa kombinujú vyššie dávky až do 9 g/deň nátriumoxybátu s vyššími dávkami opioidov (v rámci odporúčaného rozsahu dávok), nie je možné vylúčiť farmakodynamické interakcie sprevádzané symptómami depresie CNS a/alebo depresiou dýchania (pozri časť 4.3).

Antidepresíva

Liekové interakčné štúdie u zdravých dospelých nepreukázali žiadne farmakokinetické interakcie medzi nátriumoxybátom (jednorazová dávka 2,25 g) a antidepresívami protriptylínhydrochloridom (jednorazová dávka 10 mg) a duloxetínom (60 mg v rovnovážnom stave). Pri porovnávaní jednorazových dávok samotného nátriumoxybátu (2,25 g) a nátriumoxybátu (2,25 g) v kombinácii s duloxetínom (60 mg v rovnovážnom stave) sa nepozoroval žiadny ďalší vplyv na ospalosť. Antidepresíva sa používali na liečbu kataplexie. Možný prídavný efekt antidepresív a nátriumoxybátu nemožno vylúčiť. Pomer nežiaducich reakcií sa zvýšil, keď sa nátriumoxybát podával súbežne s tricyklickými antidepresívami.

Modafinil

Lieková interakčná štúdia u zdravých dospelých nepreukázala žiadne farmakokinetické interakcie medzi nátriumoxybátom (jednorazová dávka 4,5 g) a modafinilom (jednorazová dávka 200 mg). Približne 80 % pacientov v klinických štúdiách s narkolepsiou sa nátriumoxybát podával súbežne s liekmi stimulujúcimi CNS. Nie je známe, či to ovplyvnilo dýchanie v noci.

Omeprazol

Súbežné podávanie omeprazolu nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku nátriumoxybátu. Nie je preto potrebná úprava dávky nátriumoxybátu, ak sa podáva súbežne s inhibítormi protónovej pumpy.

Ibuprofén

Liekové interakčné štúdie u zdravých dospelých nepreukázali žiadne farmakokinetické interakcie medzi nátriumoxybátom a ibuprofénom.

Diklofenak

Liekové interakčné štúdie u zdravých dospelých nepreukázali žiadne farmakokinetické interakcie medzi nátriumoxybátom a diklofenakom. Súbežné podávanie nátriumoxybátu a diklofenaku u zdravých dobrovoľníkov zmiernilo nedostatok pozornosti spôsobený podávaním Xyremu v monoterapii meraný psychometrickými testami.

Inhibítory GHB dehydrogenázy

Keďže sa nátriumoxybát metabolizuje GHB dehydrogenázou, existuje potenciálne riziko interakcie s liekmi, ktoré stimulujú alebo inhibujú tento enzým (napr. valproát, fenytoín alebo etosuximid) (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie nátriumoxybátu (6 g denne) s valproátom (1 250 mg denne) malo za následok zvýšenie systémovej expozície nátriumoxybátu približne o 25 % a nespôsobilo žiadnu významnú zmenu C_{max} . Žiadny vplyv na farmakokinetiku valproátu sa nepozoroval. Výsledné farmakodynamické účinky, vrátane zvýšenej poruchy kognitívnej funkcie a ospalosti, boli silnejšie pri súbežnom podávaní ako pri jednotlivých liekoch podávaných samostatne. Ak je súbežné podávanie odôvodnené, je potrebné starostlivo sledovať odpoveď a znášateľnosť pacienta a v prípade potreby podľa toho upraviť dávku (pozri časť 4.2).

Topiramát

Nie je možné vylúčiť možné farmakodynamické a farmakokinetické interakcie, keď sa nátriumoxybát používa súbežne s topiramátom, pretože u pacienta (pacientov) sa pri súbežnom používaní nátriumoxybátu a topiramátu zaznamenal klinický nález (klinické nálezy) kómy a zvýšené plazmatické koncentrácie GHB (pozri časť 4.4).

Štúdie *in vitro* so zlúčenými ľudskými pečeňovými mikrozómami naznačujú, že nátriumoxybát významne neinhibuje aktivity ľudských izoenzýmov (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách neukázali žiadne dôkazy teratogenity, ale v štúdiách na potkanoch aj králikoch sa pozorovalo odumieranie embryí (pozri časť 5.3).

Údaje od obmedzeného počtu gravidných žien vystavených účinku v prvom trimestri naznačujú možné zvýšené riziko spontánnych potratov. Dosiaľ nie sú dostupné žiadne ďalšie významné epidemiologické údaje. Obmedzené údaje od gravidných pacientok v druhom a treťom trimestri nenaznačujú žiadnu malformatívnu ani fetálnu/neonatálnu toxicitu nátriumoxybátu.

Nátriumoxybát sa v tehotenstve neodporúča.

Dojčenie

Nátriumoxybát a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka. U dojčených detí matiek vystavených účinku lieku sa pozorovali zmeny v spánkovom režime, ktoré môžu zodpovedať účinkom nátriumoxybátu na nervový systém. Nátriumoxybát sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vplyve nátriumoxybátu na fertilitu. Štúdie u samcov a samíc potkanov s dávkami až do 1 000 mg/kg/deň GHB nepreukázali žiadny dôkaz o nežiaducich účinkoch na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nátriumoxybát má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Minimálne 6 hodín po užití nátriumoxybátu pacienti nesmú vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú úplnú duševnú bdelosť alebo motorickú koordináciu, ako je obsluha strojov alebo vedenie vozidiel. Keď pacienti po prvýkrát začínajú užívať nátriumoxybát, majú byť mimoriadne opatrní pri vedení vozidla, obsluhu ťažkých strojov alebo výkone akýchkoľvek iných úloh, ktoré môžu byť nebezpečné alebo si vyžadujú úplnú duševnú bdelosť, pokiaľ nebudú vedieť, či tento liek nebude mať na nich určitý pretrvávajúci účinok na nasledujúci deň.

Lekárom a rodičom alebo opatrovateľom sa odporúča, aby v prípade pediatrických pacientov s dennou dávkou v pomere k telesnej hmotnosti prevyšujúcou 0,1 g/kg/deň počkat' aj dlhšie ako 6 hodín v závislosti od individuálnej citlivosti. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnný bezpečnostný profil

Klinické štúdie

Profil bezpečnosti bol kvalitatívne rovnaký v štúdiách u dospelých aj u pediatrickej populácie. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

U dospelých boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami závrat, nauzea a bolesť hlavy, všetky sa vyskytujú u 10 % až 20 % pacientov. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie sú samovražedné pokusy, psychózy, depresia dýchania a kŕče.

U dospelých bola účinnosť a bezpečnosť nátriumoxybátu v liečbe príznakov narkolepsie stanovená v štyroch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami u pacientov s narkolepsiou s kataplexiou s výnimkou jednej štúdie, kedy kataplexia nebola k zaradeniu vyžadovaná. Na posúdenie indikácie fibromyalgie nátriumoxybátu u dospelých sa uskutočnili dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie s paralelnými skupinami, dve štúdie fázy 3 a jedna fázy 2. Okrem toho sa u zdravých dospelých jedincov uskutočnili randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, skrížené interakčné štúdie s ibuprofénom, diklofenakom a valproátom a sú zhrnuté v časti 4.5.

Skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh

Okrem nežiaducich reakcií hlásených počas klinických štúdií sa zaznamenali nežiaduce reakcie aj po uvedení lieku na trh. Nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť frekvenciu ich výskytu v liečenej populácii.

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Časté: nazofaryngitída, sinusitída

Poruchy imunitného systému

Menej časté: precitlivenosť

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: anorexia, znížená chuť do jedla

Neznáme: dehydratácia, zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: depresia, kataplexia, úzkosť, abnormálne sny, stav zmätenosti, dezorientácia, nočné mory, somnambulizmus, porucha spánku, nespavosť, stredný stupeň nespavosti, nervozita

Menej časté: pokus o samovraždu, psychóza, paranoja, halucinácie, abnormálne myslenie, agitovanosť, počiatočná nespavosť

Neznáme: samovražedné predstavy, vražedné myšlienky, agresivita, euforická nálada, poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom, záchvat paniky, mánia/bipolárna porucha, prelud, bruxizmus, podráždenosť a zvýšené libido

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: závrat, bolesť hlavy

Časté: spánková obrna, somnolencia, tras, poruchy rovnováhy, porucha pozornosti, hypestézia, parestézia, sedácia, dysgeúzia

Menej časté: myoklónia, amnézia, syndróm nepokojných nôh

Neznáme: kľč, strata vedomia, dyskinéza

Poruchy oka

Časté: rozmazané videnie

Porucha ucha a labyrintu

Časté: vertigo

Neznáme: tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: palpitácie

Poruchy ciev

Časté: hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: dyspnoe, chrápanie, nazálna kongescia

Neznáme: respiračná depresia, spánkové apnoe, pocit dusenia*

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea (frekvencia nauzey je vyššia u žien ako u mužov)

Časté: vracanie, hnačka, bolesť v hornej časti brucha

Menej časté: inkontinencia stolice

Neznáme: sucho v ústach

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: hyperhidróza, vyrážka

Neznáme: urtikária, angioedém, seborea

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: artralgia, svalové spazmy, bolesť chrbta

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: nočné pomočovanie, inkontinencia moču

Neznáme: polakizúria/nutkanie na močenie, noktúria

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, únava, pocit opitosti, periférny opuch

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: zvýšený krvný tlak, znížená hmotnosť

Úrazy, otravy, komplikácie liečebného postupu

Časté: pád

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U niektorých pacientov sa môže po ukončení liečby nátriumoxybátom vrátiť kataplexia s vyššou frekvenciou, môže to však byť v dôsledku normálnej variability tejto choroby. Aj keď skúsenosti z klinických štúdií s nátriumoxybátom u pacientov s narkolepsiou/kataplexiou pri terapeutických dávkach neukazujú jednoznačne dôkaz syndrómu z vysadenia, v zriedkavých prípadoch sa po vysadení GHB pozorovali nežiaduce reakcie, ako je nespavosť, bolesť hlavy, úzkosť, závrat, porucha spánku, somnolencia, halucinácie a psychotické poruchy.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

U pediatrickej populácie bola účinnosť a bezpečnosť nátriumoxybátu v liečbe narkolepsie s príznakmi kataplexie stanovená v 2./3. fáze dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej, randomizovanej, multicentrickej klinickej štúdií s vysadzovaním.

V klinickej štúdií u detí a dospelých boli najčastejšie hlásené súvisiace udalosti vyžadujúce si liečbu (TEAE) enuréza (18,3 %), nevoľnosť (12,5 %), vracanie (8,7 %) a úbytok telesnej hmotnosti

(8,7 %), znížená chuť na jedlo (6,7 %), bolesť hlavy (5,8 %), závrat (5,8 %). Boli hlásené aj prípady suicidálnej ideácie (1 %) a akútnej psychózy (1 %) ako nežiaduce reakcie na liek (pozri časti 4.4 a 5).

U niektorých detí vo veku od 7 do < 18 rokov sledovanie po uvedení na trh preukázalo, že podávanie nátriumoxybátu bolo prerušené pre abnormálne správanie, agresivitu a zmeny nálad. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na

Štátny ústav pre kontrolu liečiv,

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie,

Kvetná ul. 11,

SK-825 08 Bratislava 26,

Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke

www.sukl.sk v časti

Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch.

Formulár na elektronické podávanie hlásení:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Informácie o prejavoch a príznakoch spojených s predávkovaním nátriumoxybátom sú obmedzené.

Väčšina údajov pochádza z nepovoleného používania GHB. Nátriumoxybát je sodná soľ GHB.

Prípady súvisiace so syndrómom z vysadenia sa pozorovali mimo terapeutického rozmedzia.

Symptómy

Pacienti vykazovali rôznu stupeň útlmu vedomia, ktorý môže rýchlo kolísať medzi zmätenosťou, agitovaným bojovným stavom s ataxiou a kómou. Môže sa zaznamenať vracanie (dokonca s poruchou vedomia), nadmerné potenie, bolesť hlavy a porucha psychomotorických zručností. Bolo opísané rozmazané videnie. Pri vyšších dávkach sa pozorovalo prehĺbenie kómy, ako aj acidóza. Boli opísané myoklonia a toniccko-klonické kŕče. Existujú hlásenia o porušenej frekvencii a hĺbke dýchania a život ohrozujúcim útlme dýchania, ktorý si vyžaduje intubáciu a ventiláciu. Bolo pozorované Cheyne-Stokesovo dýchanie a apnoe. Bezvedomie môže sprevádzať bradykardia a hypotermia, ako aj svalová hypotónia, zatiaľ čo šľachové reflexy zostávajú intaktné. Bradykardia reaguje na intravenózne podanie atropínu. Prípady hypernatrémie s metabolickou alkalózou boli hlásené v súvislosti so súbežným používaním infúzie NaCl.*

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Liečba

Ak je podozrenie na ďalšie požitie látky, môže sa zvážiť výplach žalúdka. Keďže sa pri porušenom vedomí môže vyskytnúť vracanie, má sa zabezpečiť vhodná poloha (poloha ležmo na ľavom boku) a zaistenie dýchacích ciest intubáciou. Hoci u pacientov v hlbkej kóme môže chýbať reflex vracania, aj pacienti v bezvedomí sa môžu brániť intubácii a má sa zvážiť rýchla sekvenčná indukcia (bez použitia sedatíva).

Po podaní flumazenilu nemožno predpokladať žiadny zvrät v centrálnych tlmivých účinkoch nátriumoxybátu. Nie je k dispozícii postačujúci dôkaz pre odporúčenie použitia naloxónu v liečbe predávkovania GHB. Použitie hemodialýzy a ďalších foriem mimotelového odstránenia lieku pri

predávkovaní nátriumoxybátom sa neštudovalo, ale bolo hlásené v prípadoch acidózy v dôsledku predávkovania GHB. Vzhľadom na rýchly metabolizmus nátriumoxybátu nemusia však byť tieto opatrenia odôvodnené.*

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné liečivá na centrálnu nervovú sústavu, ATC kód: N07XX04

Nátriumoxybát je liek s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém, ktorý znižuje nadmernú ospalosť v priebehu dňa a kataplexiu u pacientov s narkolepsiou a modifikuje spánkovú architektúru redukciami fragmentácie nočného spánku. Presný mechanizmus, ktorým nátriumoxybát účinkuje na kataplexiu, nie je známy, avšak predpokladá sa, že nátriumoxybát pôsobí podporou spánku s pomalými (delta) vlnami a konsolidáciou nočného spánku. Nátriumoxybát podaný pred nočným spánkom zvyšuje spánok štádia 3 a 4 a zvyšuje spánkovú latenciu, zatiaľ čo znižuje frekvenciu nástupu spánkových periód REM (SOREMP). Ďalšie mechanizmy, ktoré dosiaľ neboli objasnené, sa môžu tiež podieľať na účinku lieku. Viac ako 80 % pacientov v databáze klinických štúdií zotrvalo na súbežnom užívaní psychostimulancií.

Dospelí

Účinnosť nátriumoxybátu v liečbe príznakov narkolepsie bola stanovená v štyroch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami (štúdie 1,2,3 a 4) u pacientov s narkolepsiou s kataplexiou s výnimkou štúdie 2, kedy kataplexia nebola k zaradeniu vyžadovaná. Súčasné užívanie stimulancií bolo povolené vo všetkých štúdiách (s výnimkou fázy aktívnej liečby pri štúdiu 2); antidepresíva boli vysadené pred nasadením aktívnej liečby vo všetkých štúdiách okrem štúdie 2. V každej štúdiu bola denná dávka rozdelená do dvoch rovnakých dávok. Prvá dávka sa užila každý večer pred spaním a druhá dávka sa užila o 2,5 až 4 hodiny neskôr.

Tabuľka 2 Súhrn klinických štúdií uskutočnených s nátriumoxybátom v liečbe narkolepsie

Štúdia	Primárne parametre účinnosti	N	Sekundárne parametre účinnosti	Trvanie	Aktívna liečba a dávka (g/d)
Štúdia 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/spánková architektúra/ kataplexia/Naps/FOSQ	8 týždňov	Nátriumoxybát 4,5 - 9
Štúdia 2	EDS (MWT)	231	Spánková architektúra/ ESS/CGIc/Naps	8 týždňov	Nátriumoxybát 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
Štúdia 3	Kataplexia	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 týždne	Nátriumoxybát 3 - 9
Štúdia 4	Kataplexia	55	žiadne	4 týždne	Nátriumoxybát 3 - 9

EDS – nadmerná denná spavosť; ESS – Epworthská spánková škála; MWT – Test udržania bdlosti; Naps – počet nechcených denných usnutí; CGIc – Celkový klinický dojem zmeny; FOSQ – funkčné výsledky spánkového dotazníka

Do štúdie 1 bolo zaradených 246 pacientov s narkolepsiou. Štúdia 1 obsahovala periódu titrácie v dĺžke 1 týždňa. Primárnym parametrom účinnosti boli zmeny v nadmernej dennej spavosti, merané Epworthskou spánkovou škálou (ESS) a zmena celkovej závažnosti príznakov narkolepsie u pacienta, hodnotená skúšajúcim pomocou škály Celkového klinického dojmu zmeny (CGI-c).

Tabuľka 3 Súhrn výsledkov ESS v štúdiu 1

Epworthská spánková škála (ESS; rozsah 0-24)				
Skupina s dávkou [g/d (n)]	Počiatkový stav	Koncový bod	Medián zmeny od počiatkového stavu	Zmena oproti počiatkovému stavu v porovnaní s placebom (p-hodnota)
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

Tabuľka 4 Súhrn výsledkov CGI-cv štúdiu 1

Celkový klinický dojem zmeny (CGI-c)		
Skupina s dávkou [g/d (n)]	Respondenti* N (%)	Zmena oproti počiatkovému stavu v porovnaní s placebom (p-hodnota)
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

* údaje CGI-c boli analyzované s definovaním respondentov ako pacientov, ktorí vykázali veľmi výrazné alebo výrazné zlepšenie.

Štúdia 2 porovnávala účinok perorálne užívaného natriumoxybátu, modafinilu a natriumoxybátu + modafinilu s placebom v liečbe dennej ospalosti pri narkolepsii. Počas 8 týždňov trvajúcej dvojito zaslepenej periódy užívali pacienti modafinil v ich obvyklej dávke alebo placebo. Natriumoxybát alebo placebo užívali v dávke 6 g/deň prvé 4 týždne a v dávke 9 g/deň počas ostatných 4 týždňov. Primárnym parametrom účinnosti bola nadmerná denná spavosť meraná objektívnou odpoveďou v MWT.

Tabuľka 5 Súhrn výsledkov MWT v štúdiu 2

ŠTÚDIA 2				
Skupina s dávkou	Počiatkový stav	Koncový bod	Priemerná zmena oproti počiatkovému stavu	Koncový bod v porovnaní s placebom
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxybát (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxybát + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Do štúdie 3 bolo zaradených 136 pacientov s narkolepsiou so strednou až ťažkou kataplexiou (medián 21 kataplektických záchvatov za týždeň) v počiatkovom stave. Primárnym parametrom účinnosti bola v tejto štúdiu frekvencia záchvatov kataplexie.

Tabuľka 6 Súhrn výsledkov v štúdiu 3

Dávka	Počet osôb	Záchvaty kataplexie		
		Počiatkový stav	Medián zmeny od počiatkového stavu	Zmena oproti počiatkovému stavu v porovnaní s placebom (p-hodnota)
Štúdia 3				
		Medián záchvatov/týždeň		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/deň	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/deň	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/deň	33	23,5	-16	0,0008

Do štúdie 4 bolo zaradených 55 pacientov s narkolepsiou, ktorí užívali natriumoxybát v otvorenom usporiadaní počas 7 až 44 mesiacov. Pacienti boli randomizovaní k pokračovaniu v liečbe natriumoxybátom v ich obvyklej dávke alebo placebom. Štúdia 4 bola usporiadaná špecificky ku zhodnoteniu kontinuálnej účinnosti natriumoxybátu po dlhodobej liečbe. Primárnym parametrom účinnosti bola v tejto štúdii frekvencia záchvatov kataplexie.

Tabuľka 7 Súhrn výsledkov v štúdiu 4

Liečebná skupina	Počet osôb	Záchvaty kataplexie		
		Počiatkový stav	Medián zmeny od počiatkového stavu	Zmena oproti počiatkovému stavu v porovnaní s placebom (p-hodnota)
Štúdia 4				
		Medián záchvatov/2 týždne		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natriumoxybát	26	1,9	0	p < 0,001

V štúdiu 4 bola odpoveď numericky podobná u pacientov liečených dávkou 6 až 9 g/deň, ale nebol pozorovaný žiaden efekt pri dávkach nižších ako 6 g/deň.

Pediatrická populácia

Účinnosť natriumoxybátu u pediatrickej populácie s narkolepsiou s kataplexiou bola stanovená v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, randomizovanom, multicentrickom skúšaní s vysadzovaním.

Táto klinická štúdia preukázala klinickú účinnosť natriumoxybátu pri liečbe kataplexie a nadmernej ospalivosti počas dňa (EDS) pri narkolepsii u pediatrických účastníkov.

Bolo randomizovaných 63 pacientov do populácie na hodnotenie účinnosti, pričom primárnym ukazovateľom účinnosti v tomto skúšaní bola zmena v počte kataplektických záchvatov za týždeň v intervale od posledných dvoch týždňov obdobia so stabilnou dávkou po dvojito zaslepené obdobie.

Počas dvojito zaslepeného obdobia medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatkovému stavu (t. j. posledné 2 týždne obdobia so stabilnou dávkou) v počte kataplektických záchvatov za týždeň bol 12,71 (3,44; 19,77) u pacientov randomizovaných pre užívanie placebo a 0,27 (-1,00; 2,50) u pacientov randomizovaných pre užívanie natriumoxybátu.

Tabuľka 8 Prehľad výsledkov z klinickej štúdie 13-005 u detí/dospievajúcich

Liečebná skupina	Počet pacientov	Počet kataplektických záchvatov za týždeň (medián)		
		Počiatkový stav (t. j. posledné 2 týždne obdobia so stabilnou dávkou)	Dvojito zaslepené obdobie	Zmena oproti počiatkovému stavu
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Nátriumoxybát	31	3,50	3,77	0,27
p-hodnota				< 0,0001

Pri analýzach primárneho ukazovateľa vo vedľajších skupinách podľa veku (7 – 11 rokov a 12 – 17 rokov) boli pozorované podobné výsledky. Počas obdobia dvojito zaslepenej liečby u účastníkov vo veku 7 až 11 rokov medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatkovému stavu v počte kataplektických záchvatov za týždeň bol 18,32 (7,58; 35,75) u účastníkov randomizovaných pre užívanie placeba a 0,13 (-1,15; 2,05) u účastníkov randomizovaných pre užívanie nátriumoxybátu ($p < 0,0001$). Počas obdobia dvojito zaslepenej liečby u účastníkov vo veku 12 až 17 rokov medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatkovému stavu v počte kataplektických záchvatov za týždeň bol 9,39 (1,08; 16,12) u účastníkov randomizovaných pre užívanie placeba a 0,58 (-0,88; 2,58) u účastníkov randomizovaných pre užívanie nátriumoxybátu ($p = 0,0044$).

Počas obdobia dvojito zaslepenej liečby medián (Q1, Q3) zmeny v sekundárnom ukazovateli (zmena v skóre dosiahnutom v ESS) oproti počiatkovému stavu (ktorá nastala pri 3. návšteve – na konci obdobia so stabilnou dávkou) pri skóre dosiahnutom v Epworthovej stupnici na hodnotenie ospalivosti u detí a dospievajúcich (ESS-CHAD) bol 3,0 (1,0; 5,0) u účastníkov randomizovaných pre užívanie placeba a 0,0 (-1,0; 2,0) u účastníkov randomizovaných pre užívanie nátriumoxybátu. Porovnanie kategoriálnej zmeny oproti počiatkovému stavu pri jednotlivých liečbach bolo štatisticky významné ($p = 0,0004$) pri analýze pomocou modelu ANCOVA obsahujúceho liečbu ako faktor a kategoriálnu počiatkovú hodnotu ako kovariát. Účastníci randomizovaní pre užívanie placeba mali pri počiatkovom stave v priemere vyššie skóre v ESS (CHAD) v porovnaní s účastníkmi užívajúcimi nátriumoxybát. *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Tabuľka 9 Prehľad skóre dosiahnutého v ESS (CHAD) počas obdobia dvojito zaslepenej liečby (populácia na hodnotenie účinnosti)

Liečebná skupina	Počet pacientov	Zmena v skóre v ESS (CHAD) (medián)		
		Počiatkový stav (3. návšteva – koniec obdobia so stabilnou dávkou)	Koniec obdobia dvojito zaslepenej liečby (4. návšteva)	Zmena oproti počiatkovému stavu
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Nátriumoxybát	31	8,0	9,0	0,0
p-hodnota				0,0004

Skratky: ESS (CHAD) = Epworthova stupnica na hodnotenie ospalivosti u detí a dospievajúcich

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nátriumoxybát sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje; absorpcia je oneskorená a znížená jedlom s vysokým obsahom tuku. Vylučuje sa hlavne metabolizmom s polčasom 0,5 až 1 hodina. Farmakokinetika je nelineárna s plochou pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) v porovnaní s časovou krivkou, ktorá sa zvýši 3,8-násobne pri zdvojnásobení dávky zo 4,5 g na 9 g. Farmakokinetika sa po opakovaných dávkach nemení.

Absorpcia

Nátriumoxybát sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje s absolútnou biologickou dostupnosťou približne 88 %. Priemerné vrcholové plazmatické koncentrácie (1. a 2. vrchol) po podaní dennej dávky 9 g rozdelenej do dvoch rovnakých dávok podaných v rozmedzí 4 hodín, boli 78 a 142 µg/ml. Priemerný čas do dosiahnutia vrcholovej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) sa v ôsmich farmakokinetických štúdiách pohyboval od 0,5 do 2 hodín. Po perorálnom podaní plazmatické hladiny nátriumoxybátu stúpajú s rastúcou dávkou viac ako proporcionálne. Jednorazové dávky vyššie než 4,5 g sa neštudovali. Podanie nátriumoxybátu bezprostredne po jedle s vysokým obsahom tukov viedlo k oneskorenej absorpcii (priemerný T_{max} stúpol z 0,75 hod. na 2,0 hod.) a k zníženiu vrcholovej plazmatickej hladiny (C_{max}) priemerne o 58 % a systémovej expozície (AUC) o 37 %.

Distribúcia

Nátriumoxybát je hydrofilná zlúčenina so zdanlivým distribučným objemom v priemere 190–384 ml/kg. Pri koncentráciách nátriumoxybátu v rozmedzí od 3 do 300 µg/ml sa viaže menej než 1 % na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Štúdie na zvieratách ukazujú, že metabolizmus je hlavnou eliminačnou dráhou pre nátriumoxybát, ktorý tvorí prostredníctvom cyklu trikarboxylových kyselín (Krebsov cyklus) a sekundárne β -oxidáciou oxid uhličitý a vodu. V primárnej dráhe je obsiahnutý cytozólový enzým spojený s NADP⁺, GHB (gama-hydroxybutyrát) dehydrogenáza, ktorý katalyzuje premenu nátriumoxybátu na sukcinátsemialdehyd, ktorý sa potom biotransformáciou premení na kyselinu jantárovú pomocou enzýmu sukcinátsemialdehyddehydrogenáza. Kyselina jantárová vstupuje do Krebsovho cyklu a metabolizuje sa na oxid uhličitý a vodu. Druhý mitochondriálny oxidoreduktázový enzým, transhydrogenáza, tiež katalyzuje premenu na sukcinátsemialdehyd v prítomnosti α -ketoglutarátu. Alternatívna biotransformačná dráha zahŕňa β -oxidáciu cestou 3,4-dihydroxybutyrátu na acetyl-CoA, ktorý tiež vstupuje do cyklu kyseliny citrónovej, čo vedie k tvorbe oxidu uhličitého a vody. Nebol identifikovaný žiadny aktívny metabolit.

Štúdie *in vitro* so zlúčenými ľudskými pečňovými mikrozómami poukazujú, že nátriumoxybát neinhibuje významne aktivity ľudských izoenzýmov: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A až do koncentrácie 3 mM (378 µg/ml). Tieto hladiny sú výrazne vyššie než hladiny, ktoré sa dosahujú pri terapeutických dávkach.

Eliminácia

Klírens nátriumoxybátu sa takmer úplne realizuje biotransformáciou na oxid uhličitý, ktorý sa potom eliminuje dýchaním. V ľudskom moči sa objaví priemerne menej ako 5 % nezmeneného lieku za 6 až 8 hodín po podaní. Vylučovanie stolicou je zanedbateľné.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U obmedzeného počtu pacientov vo veku viac ako 65 rokov nebola farmakokinetika nátriumoxybátu odlišná v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov.

Pediatrická populácia

Hlavné farmakokinetické vlastnosti nátriumoxybátu u pediatrických účastníkov sú rovnaké ako vlastnosti hlásené vo farmakokinetických štúdiách nátriumoxybátu u dospelých.

Pediatrickí a dospelí účastníci užívajúci rovnakú dávku v mg/kg majú podobné profily plazmatickej koncentrácie a času (pozri časť 4.2). *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Porucha funkcie obličiek

Keďže obličky nemajú významnú úlohu vo vylučovaní nátriumoxybátu, nebola uskutočnená žiadna farmakokinetická štúdia u pacientov s poškodením obličiek; nepredpokladá sa žiadny vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku nátriumoxybátu.

Porucha funkcie pečene

Nátriumoxybát prechádza významným presystémovým („firstpass“) metabolizmom. Po jednorazovej perorálnej dávke 25 mg/kg boli hodnoty AUC u pacientov s cirhózou dvojnásobné, pričom sa zdanlivý perorálny klírens znížil z 9,1 ml/min/kg u zdravých dospelých osôb na 4,5 ml/min/kg u pacientov v triede A (bez ascitu) a na 4,1 ml/min/kg u pacientov triedy C (s ascitom). Eliminačný polčas bol u pacientov v triede C a triede A významne dlhší než u kontrolných osôb (priemerný $t_{1/2}$ 59 minút u pacientov v triede C a 32 minút u pacientov v triede A oproti 22 minútam u kontrolných osôb). Začiatočná dávka sa má znížiť na polovicu u všetkých pacientov s poruchou funkcie pečene a odpoveď na zvýšenie dávky sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.2).

Rasa

Vplyv rasy na metabolizmus nátriumoxybátu sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Opakované podávanie nátriumoxybátu potkanom (90 dní a 26 týždňov) a psom (52 týždňov) nevedlo k žiadnym významným nálezom pri biochemickom vyšetrení a makroskopickej či mikroskopickej patológii. Klinické príznaky vzťahujúce sa k liečbe súviseli hlavne so sedáciou, zníženou spotrebou potravy a druhotnými zmenami telesnej hmotnosti, nárastu telesnej hmotnosti a hmotnosti orgánov. Expozícia psov a potkanov v rámci NOEL bola nižšia (~50 %) ako u ľudí. Nátriumoxybát nebol v *in vivo* a *in vitro* rozboroch mutagénny ani klastogénny.

Gama butyrolaktón (GBL), pro-liečivo GHB sa testoval v expozíciách podobných očakávaným u človeka (1,21-1,64 krát) a bol klasifikovaný NTP ako nekarcinogénny u potkanov a neurčito karcinogénny u myší, v dôsledku mierneho zvýšenia počtu feochromocytómov, čo bolo ťažké interpretovať v dôsledku vysokej mortality v skupine s vysokou dávkou. V štúdiu karcinogenity oxybátu u potkanov neboli identifikované žiadne nádory súvisiace s látkou.

GHB nemal žiaden efekt na párenie, všeobecnú fertilitu alebo parametre spermie a nespôsobil embryo-fetálnu toxicitu u potkanov exponovaných do 1000 mg/kg/deň GHB (1,64 násobok expozície u človeka kalkulovanej pre zvieratá, ktoré nie sú plodné). Perinatálna mortalita bola zvýšená a priemerná hmotnosť mláďat bola znížená počas periódy laktácie u vysoko dávkovaných F_1 zvierat. Súvislosť týchto vývojových defektov s maternálnou toxicitou sa nemohla stanoviť. U králikov sa pozorovala mierna fetotoxicita.

V 10-týždňovej klinickej štúdiu zameranej na toxicitu po opakovanom podaní dávky u mláďat potkanov liečených od 21. po 90. deň po narodení mal nátriumoxybát nežiaduce účinky vrátane úmrtnosti počas prvého týždňa liečby, keď tieto zvieratá mali 21 až 27 dní, čo zodpovedá približnému veku 3 – 4 rokov u detí. Akútna toxicita sa vyskytla pri expozíciách nižších než očakávaných u pediatrických pacientov a úmrtnosti predchádzali klinické príznaky súvisiace s nátriumoxybátom (bradypnoe, hlboké dýchanie, znížená aktivita, nekoordinovaná chôdza, porucha reflexu vzpriamenia sa) v súlade s jeho očakávanou farmakológiou. Dôvod tejto relatívne silnejšej toxicity počas prvého týždňa liečby nie je úplne jasný. Mohlo by to súvisieť s tým, že mláďatá podľa všetkého vykazujú vyššiu systémovú expozíciu ako staršie mladé potkany. Môže to byť tiež spôsobené vyššou citlivosťou mláďat na nátriumoxybát v porovnaní so staršími juvenilnými a dospelými potkanmi a/alebo

fenoménom vývinu tolerancie. Takisto bola pozorovaná znížená telesná hmotnosť a príjem potravy, podobne ako u dospelých, s ďalšími respiračnými príznakmi (hlboké a pomalé dýchanie). Nátriumoxybát nemal nežiaduce účinky na rast a vývin pri expozícii v miere do 2- až 4-násobku expozície, ktorá sa očakáva pri maximálnej odporúčanej dávke u pediatrických účastníkov (200 mg/kg/deň u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg alebo 9 g/deň u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 45 kg). *

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Liekové diskriminačné štúdie ukázali, že GHB produkuje špecifický diskriminačný stimul, ktorý je v niektorých ohľadoch podobný ako pri alkohole, morfine a niektorých GABA agonistoch. Štúdie samoužívania u potkanov, myši a opíc spôsobili sporné výsledky, pričom tolerancia GHB ako aj skrížená tolerancia s alkoholom a baklofénom boli jasne preukázané u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

čistená voda
kyselina jablčná na úpravu pH
hydroxid sodný na úpravu pH

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov
Po prvom otvorení: 90 dní*

* Všimnite si prosím zmenu v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Po nariadení v dávkovacích pohároch sa má liek použiť do 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.
Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia a špeciálne zariadenie na použitie

180 ml roztoku v oválnej PET 240 ml fľaši jantárovej farby, ktorá je dodávaná s tesnením z plastickej hmoty/fólie a uzatvorená detským bezpečnostným uzáverom zloženým z HDPE/polypropylénu s vnútornou vložkou z drevitej lepenky.

Každá papierová škatuľa obsahuje jednu fľašu, tlakový adaptér fľaše, kalibrovanú odmerku (polypropylénová striekačka), dva polypropylénové dávkovacie poháre a dva HDPE uzávery s detským bezpečnostným závitom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/312/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. októbra 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

23/09/2021

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>