

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xyrem 500 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje natrii oxybas 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Perorální roztok je čirý až mírně opalizující.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba narkolepsie s kataplexií u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 7 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a zůstávat pod vedením lékaře se zkušeností s léčbou narkolepsie. Lékaři mají přísně dodržovat kontraindikace, upozornění a opatření.

Dávkování

Dospělí

Doporučená zahajovací dávka je 4,5 g natrium-oxybátu denně a je rozdělená do dvou stejných dávek po 2,25 g. Dávka se má titrovat na účinnou dávku podle účinnosti a snášenlivosti (viz bod 4.4) až na maximální dávku 9 g denně, rozdělenou do dvou stejných dávek po 4,5 g. Dávka se nastavuje oběma směry o 1,5 g denně (tj. po 0,75 g/dávku). Mezi jednotlivými vzestupy dávky se doporučuje interval minimálně 1-2 týdny. Z důvodu možného výskytu závažných příznaků při dávce 18 g/den nebo vyšší (viz bod 4.4) nemá být dávka 9 g denně překročena.

Jednotlivá dávka 4,5 g se nemá užívat bez předchozí titrace pacienta na tuto dávku.

Jestliže se užívá současně natrium-oxybát a valproát (viz bod 4.5), doporučuje se snížení dávky natrium-oxybátu o 20 %. Doporučená zahajovací dávka natrium-oxybátu, pokud je užíván současně s valproátem, je 3,6 g denně, podávaná perorálně ve dvou stejných dávkách, přibližně 1,8 g. Pokud je současné užívání nutné, je třeba sledovat odpověď pacienta na léčbu a její snášenlivost, a dávku upravit příslušným způsobem (viz bod 4.4).

Vysazení Xyremu

Účinky vysazení natrium-oxybátu nebyly v kontrolovaných klinických studiích systematicky hodnoceny (viz bod 4.4).

Pokud pacient přeruší užívání přípravku na déle než 14 po sobě následujících dní, musí být znovu zahájena titrace od nejnižší dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Starší pacienti musí být při užívání natrium-oxybátu pečlivě monitorováni z hlediska zhoršení motorických a/nebo kognitivních funkcí (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U všech pacientů s poruchou funkce jater se zahajovací dávka sníží na polovinu a je nutné pečlivě monitorovat odpověď na zvyšování dávek přípravku (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U všech pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné vzít v úvahu doporučení, aby byl při užívání natrium-oxybátu snížen příjem sodíku (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Dospívající a děti od 7 let s minimální tělesnou hmotností 15 kg:

Xyrem se podává perorálně dvakrát za noc. Doporučené dávkování je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučené zahajovací dávky a titrace natrium-oxybátu u pediatrických pacientů

Tělesná hmotnost pacienta	Počáteční celková denní dávka (užívaná ve 2 dílčích dávkách)*	Titrační režim (ke klinickému účinku)	Doporučená maximální celková denní dávka
15 kg až < 20 kg	≤ 1 g/den	≤ 0,5 g/den/týden	0,2 g/kg/den
20 kg až < 30 kg	≤ 2 g/den	≤ 1 g/den/týden	
30 kg až < 45 kg	≤ 3 g/den	≤ 1 g/den/týden	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/den	≤ 1,5 g/den/týden	9 g/den

*Před spaním a o 2,5 až 4 hodiny později. Děti, které spí více než 8 hodin za noc, mohou dostávat natrium-oxybát po ulehnutí ke spánku, když je dítě na lůžku, ve dvou stejně rozdělených dávkách s odstupem 2,5 až 4 hodin.

Dávka se má postupně titrovat na účinnou dávku podle účinnosti a snášenlivosti (viz bod 4.4). Mezi jednotlivými zvýšeními dávek se doporučuje interval minimálně jeden až dva týdny. Doporučené dávky natrium-oxybátu (zahajovací dávka, titrační režim a maximální dávka) pro pediatrické pacienty jsou založeny na tělesné hmotnosti. Proto má být pacientům v pravidelných intervalech kontrolována tělesná hmotnost, zejména během titrace, aby bylo zajištěno podávání natrium-oxybátu ve vhodné dávce.

Doporučená maximální celková denní dávka u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg je 0,2 g/kg/den. U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 45 kg a více je maximální celková denní dávka 9 g/den.

Pokud se užívají současně natrium-oxybát a valproát (viz bod 4.5), doporučuje se snížit dávku natrium-oxybátu o 20 %, např. na 4,8 g/den místo 6 g/den.

Bezpečnost a účinnost natrium-oxybátu u dětí do 7 let nebyla stanovena, a tudíž se natrium-oxybát nedoporučuje podávat dětem do 7 let. Natrium-oxybát se nemá používat u dětí s tělesnou hmotností nižší než 15 kg.

Způsob podání

Xyrem se užívá perorálně po ulehnutí do postele a druhá dávka s odstupem 2,5-4 hodin. Doporučuje se připravit si obě dávky Xyremu najednou před ulehnutím do postele.

Balení léčivého přípravku Xyrem obsahuje kalibrovanou odměrnou stříkačku a dvě 90ml dávkovací nádoby s dětským bezpečnostním uzávěrem. Každá odměřená dávka Xyremu musí být před užitím připravena do dávkovací nádoby a naředěna přidáním 60 ml vody.

Jelikož jídlo významně snižuje biologickou dostupnost natrium-oxybátu, jak dospělí, tak pediatričtí pacienti mají jíst alespoň několik hodin (2-3) před užitím první dávky přípravku Xyrem v čase, kdy chodí spát. Dospělí a pediatričtí pacienti mají vždy dodržet stejnou dobu odstavu užití dávky přípravku od jídla. Dávky přípravku mají být užity do 24 hodin po naředění, jinak musí být zlikvidovány.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se závažnou depresí.

Pacienti s deficitem sukcinát-semialdehyd dehydrogenázy.

Pacienti léčení opioidy nebo barbituráty.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Xyrem může navodit respirační depresi.

Respirační deprese a deprese CNS

Natrium-oxybát může také navodit dechový útlum. Pacienti mají být před léčbou vyšetřeni na spánkovou apnoe a při zvažování léčby je nutná opatrnost. U zdravého dobrovolníka byla pozorována apnoe a respirační deprese po jednotlivé dávce 4,5 g nalačno (dvojnásobek doporučené počáteční dávky). Během peregistračního sledování bylo pozorováno, že užívání natrium-oxybátu může u pacientů zvyšovat sklon ke vzniku pocitu dušení během spánku. Pacienti mají být dotázáni na případné příznaky útlumu centrálního nervového systému (CNS) nebo dechový útlum. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou dýchání. Pacienti mají být sledováni, zda nejeví známky respirační deprese během léčby. Vzhledem k vyššímu riziku spánkové apnoe musí být pacienti s BMI ≥ 40 kg/m² při užívání natrium-oxybátu pečlivě monitorováni.

Přibližně 80 % pacientů, kteří užívali natrium-oxybát v klinických studiích, pokračovalo v užívání stimulantů CNS. Není známo, zda toto užívání ovlivnilo dýchání v noci. Před zvýšením dávky natrium-oxybátu (viz bod 4.2) si musí být předepisující lékař vědom, že až u 50 % pacientů s narkolepsií se vyskytuje spánková apnoe.

- *Benzodiazepiny*
Vzhledem k možnosti zvýšení rizika útlumu dýchání je třeba se vyhnout současnému užívání benzodiazepinů a natrium-oxybátu.
- *Alkohol a látky s tlumivým účinkem na CNS*
Současné užití alkoholu či jiného přípravku s tlumivým účinkem na CNS spolu s natrium-oxybátem může vést k zesílení tlumivých účinků natrium-oxybátu na CNS, stejně jako ke zvýšení rizika útlumu dechu. Proto musí být pacienti upozorněni na to, aby nepožívali alkohol spolu s natrium-oxybátem.
- *Inhibitory dehydrogenázy kyseliny gama-hydroxymásečné (gamma hydroxybutyrate, GHB)*
Opatrnost je nutná u pacientů, kteří jsou současně léčeni valproátem nebo jiným inhibitorem GHB dehydrogenázy, protože byly pozorovány farmakokinetické a farmakodynamické interakce, pokud je natrium-oxybát podáván spolu s valproátem (viz bod 4.5). Pokud je současné podávání nutné, je třeba zvážit úpravu dávkování (viz bod 4.2). Vedle toho je nutno pečlivě sledovat odpověď pacienta na léčbu a její snášenlivost a dávku upravit příslušným způsobem.

- Topiramát
Po současném podávání natrium-oxybátu a topiramátu bylo klinicky pozorováno kóma a zvýšené plazmatické koncentrace GHB. Pacienti by tudíž měli být varováni před současným užíváním topiramátu a natrium-oxybátu (viz bod 4.5).

Možnost abúzu a závislosti

Natrium-oxybát, což je sodná sůl gama-hydroxybátu (GHB), je látka s tlumivým účinkem na CNS s dobře známým potenciálem pro zneužívání. Před zahájením léčby musí lékaři u pacientů vyhodnotit anamnézu zneužívání léků nebo náchylnost k takovému zneužívání. Pacienti musí být rutinně monitorováni a v případě podezření na abúzus musí být léčba natrium-oxybátem přerušena.

Existují kazuistiky závislosti po ilegálním užití GHB v častých opakovaných dávkách (18–250 g denně) převyšujících rozsah terapeutických dávek. I když nemáme jednoznačný důkaz o vzniku závislosti u pacientů užívajících natrium-oxybát v terapeutických dávkách, tuto možnost nelze vyloučit.

Pacienti s porfyrií

Natrium-oxybát je považován za nebezpečný u pacientů s porfyrií, protože se ukázalo, že je u zvířat a v *in vitro* systémech porfyriogenní.

Neuropsychiatrické příhody

Během léčby natrium-oxybátem se může u pacientů vyskytnout zmatenost. Pokud k tomu dojde, je zapotřebí kompletní vyšetření a podle individuálního stavu učinit příslušná opatření. K dalším neuropsychiatrickým příhodám patří úzkost, psychóza, paranoia, halucinace a agitovanost. Vznik poruch myšlení včetně myšlenek na páčání násilných činů (vč. poškozování ostatních) a/nebo abnormálního chování při léčbě natrium-oxybátem vyžaduje pečlivé a okamžité vyšetření.

Vznik deprese při léčbě natrium-oxybátem vyžaduje pečlivé a okamžité vyšetření. Pacienty s anamnézou afektivních poruch (včetně deprese, úzkosti a bipolární poruchy), pokusu o sebevraždu a psychóz je nutné při léčbě natrium-oxybátem mimořádně pečlivě sledovat z hlediska možnosti vzniku depresivních symptomů a/nebo sebevražedných myšlenek. U těžké deprese je použití natrium-oxybátem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pokud se během léčby přípravkem vyskytne inkontinence moče nebo stolice, musí předepisující lékař zvážit vyšetření k vyloučení etiologie této poruchy.

U pacientů léčených natrium-oxybátem byla v klinických studiích popsána náměšičnost. Není jasné, zda některé nebo všechny epizody odpovídaly pravému somnambulismu (parasomnie vyskytující se během non-REM spánku) nebo jiné specifické zdravotní poruše. U každého pacienta s náměšičností je nutné myslet na riziko poranění nebo sebepoškození. Proto je nutné stavy náměšičnosti kompletně vyšetřit a zvážit příslušnou intervenci.

Pediatrická populace:

Monitorování během titrační fáze

Snášlivost léčby pacientem, zejména s ohledem na možné příznaky útlumu centrálního nervového systému a dýchání, se má s každým zvýšením dávky během titrace pečlivě monitorovat. Pečlivé monitorování má zahrnovat to, aby rodiče/pečovatelé pozorovali, jak dítě po užití natrium-oxybátu dýchá, aby mohli zjistit, zda se v průběhu prvních dvou hodin nevyskytly v dýchání nějaké abnormality, například hlasité dýchání, spánková apnoe, cyanóza rtů/obličej. Pokud je zjištěna nějaká abnormalita dýchání, je potřeba vyhledat lékařskou pomoc. Pokud je po první dávce zaznamenána jakákoli abnormalita, druhá dávka se nemá podávat. Pokud není zaznamenána žádná abnormalita, lze podat druhou dávku. Druhá dávka nemá být podána dříve než 2,5 hodiny nebo později než 4 hodiny po první dávce. V jednotlivých případech, např. pokud není jistota, zda rodiče/pečovatelé zvládnou pečlivé sledování podle uvedeného popisu, se podávání natrium-oxybátu nedoporučuje, pokud není možné zorganizovat léčbu pod lékařským dohledem.

Pokud jsou pochybnosti, zda byla dávka podána, nepodávejte ji znovu, aby se snížilo riziko předávkování.

Úbytek tělesné hmotnosti

Pokles tělesné hmotnosti je u pacientů léčených natrium-oxybátem častý (viz bod 4.8). U pediatrických pacientů je důležité kontrolovat tělesnou hmotnost v pravidelných intervalech, zejména během titrace dávky, aby se zajistilo podávání natrium-oxybátu ve vhodné dávce (viz bod 4.2).

Neuropsychiatrické příhody

U dětí a dospívajících je potřeba věnovat před zahájením léčby natrium-oxybátem zvláštní pozornost posouzení jakýchkoli možných sebevražedných nebo depresivních stavů (viz bod 4.8) a monitorování jakýchkoli příhod vzniklých během léčby.

Alkohol a látky tlumící CNS

Vzhledem k riziku konzumace alkoholu u dospívajících je důležité vědět, že alkohol může u dětí a dospívajících užívajících natrium-oxybát dále zvyšovat tlumící účinky natrium-oxybátu na CNS a na dýchání (viz bod 4.5).

Příjem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 182,24 mg sodíku v dávce 1 g natrium-oxybátu, což odpovídá 9,11 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Maximální denní dávka tohoto přípravku je ekvivalentní 82 % organizací WHO doporučeného maximálního denního příjmu sodíku.

Xyrem se považuje za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To by měli obzvláště brát v úvahu osoby s dietou s nízkým obsahem soli.

Při léčbě pacientů se srdečním selháním, hypertenzí nebo poruchou funkce ledvin by měla být pečlivě zvážena opatření ke snížení příjmu sodíku (viz bod 4.2 a 4.9).

Starší pacienti

S podáváním přípravku starším pacientům jsou pouze velmi omezené zkušenosti. Ti musí být proto pečlivě monitorováni z hlediska potenciálního zhoršení motorických a/nebo kognitivních funkcí.

Pacienti s epilepsií

U pacientů léčených natrium-oxybátem byly pozorovány záchvaty. U pacientů s epilepsií nebyla jeho bezpečnost a účinnost stanovena, proto se podávání přípravku nedoporučuje.

Rebound efekt a abstinенční syndrom

Účinky vysazení přípravku nebyly v kontrolovaných klinických studiích systematicky hodnoceny. U některých pacientů se může po ukončení léčby vrátit kataplexie ve vyšší frekvenci, může to však být i z důvodů normální variability této choroby. I když zkušenosti z klinických studií u pacientů s narkolepsií/kataplexií léčených terapeutickými dávkami natrium-oxybátu neprokazují jednoznačně abstinенční syndrom, byly ve vzácných případech pozorovány po vysazení GHB stav jako nespavost, bolest hlavy, úzkost, závratě, poruchy spánku, somnolence, halucinace a psychotické poruchy.

Vzdělávací materiály

Abychom pomohli předepisujícím lékařům a pacientům/pečovatelům získat důležité informace o přípravku Xyrem, budou jim poskytnuty vzdělávací materiály. V těchto materiálech je zvlášť zdůrazněno, že u pediatrických pacientů se má provést počáteční vyšetření pacienta s ohledem na růst a schopnost učit se a že kromě jakýchkoli nežádoucích účinků se i jakékoli změny chování (sociální a týkající se učení) mají hlásit lékaři.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné požití alkoholu a natrium-oxybátu může vést k zesílení jeho tlumivých účinků na centrální nervový systém (CNS). Pacienty je nutné upozornit, aby nepili v době léčby natrium-oxybátem alkoholické nápoje.

Natrium-oxybát se nesmí používat v kombinaci se sedativními hypnotiky nebo jinými přípravky, které mají tlumivý účinek na CNS.

Sedativní hypnotika

Studie lékových interakcí s natrium-oxybátem (jednotlivá dávka 2,25 g), lorazepamem (jednotlivá dávka 2 mg) a zolpidem-tartarátém (jednotlivá dávka 5 mg) u zdravých dospělých osob neprokázaly farmakokinetické interakce. Zvýšená ospalost byla pozorována po souběžném podání natrium-oxybátu (2,25 g) a lorazepamu (2 mg). Farmakodynamická interakce se zolpidemem nebyla hodnocena. Jestliže budou kombinovány vyšší dávky natrium-oxybátu až 9 g/d s vyššími dávkami hypnotik (v rámci doporučeného dávkového rozmezí), nelze vyloučit farmakodynamické interakce spojené se symptomy útlumu CNS a/nebo útlumu dýchání (viz bod 4.3).

Tramadol

V jedné studii lékových interakcí s natrium-oxybátem (jednotlivá dávka 2,25 g) a tramadolem (jednotlivá dávka 100 mg) u zdravých dospělých nebyla prokázána farmakokinetická/farmakodynamická interakce. Jestliže budou kombinovány vyšší dávky natrium-oxybátu až 9 g/d s vyššími dávkami opioidů (v rámci doporučeného dávkového rozmezí), nelze vyloučit farmakodynamické interakce spojené se symptomy útlumu CNS a/nebo útlumu dýchání (viz bod 4.3).

Antidepresiva

Studie lékových interakcí u zdravých dospělých neprokázaly žádné interakce mezi natrium-oxybátem (jednotlivá dávka 2,25 g), antidepresivem protriptylin-hydrochloridem (jednotlivá dávka 10 mg) a duloxetinem (60 mg v ustáleném stavu). Žádné další účinky na ospalost nebyly pozorovány při porovnání jednotlivé dávky samotného natrium-oxybátu (2,25 g) a natrium-oxybátu (2,25 g) v kombinaci s duloxetinem (60 mg v ustáleném stavu). Antidepresiva byla použita k léčbě kataplexie. Možný aditivní účinek antidepresiv a natrium-oxybátu nelze vyloučit. Výskyt nežádoucích účinků se zvýšil při souběžném podávání natrium-oxybátu s tricyklickými antidepresivy.

Modafinil

V jedné studii lékových interakcí u zdravých dospělých nebyly prokázány farmakokinetické interakce mezi natrium-oxybátem (jednotlivá dávka 4,5 g) a modafinilem (jednotlivá dávka 200 mg). Natrium-oxybát byl podáván současně s látkami stimulujícími CNS přibližně u 80 % pacientů v klinických studiích při narkolepsii. Není známo, zda bylo ovlivněno dýchání v noci.

Omeprazol

Současné podávání spolu s omeprazolem nemá žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku natrium-oxybátu. Dávku natrium-oxybátu proto není nutno upravovat při současném podávání s inhibitory protonové pumpy.

Ibuprofen

Studie lékových interakcí u zdravých dospělých neprokázaly žádné farmakokinetické interakce mezi natrium-oxybátem a ibuprofenem.

Diklofenak

Studie lékových interakcí u zdravých dospělých neprokázaly žádné farmakokinetické interakce mezi natrium-oxybátem a diklofenakem. Současné podávání natrium-oxybátu a diklofenaku u zdravých dobrovolníků vedlo ke snížení poruch pozornosti způsobených podáváním samotného Xyremu při hodnocení psychometrickými testy.

Inhibitory GHB dehydrogenázy

Jelikož je natrium-oxybát metabolizován GHB dehydrogenázou, existuje potenciální riziko interakce s přípravky stimulujícími nebo inhibujícími tento enzym (např. valproát, fenytoin, nebo ethosuximid) (viz bod 4.4).

Současné podávání natrium-oxybátu (6 g denně) spolu s valproátem (1250 mg denně) vedlo ke zvýšení systémové expozice vůči natrium-oxybátu přibližně o 25 % a nevyvolalo žádnou významnou změnu C_{max} . Nebyl pozorován žádný vliv na farmakokinetiku valproátu. Výsledné farmakodynamické účinky, a to včetně zvýšeného narušení kognitivních funkcí a ospalosti, byly výraznější při současném podávání obou léků než účinky pozorované při podávání těchto léků jednotlivě. Pokud stav pacienta vyžaduje současné podávání obou léků, je třeba monitorovat odpověď pacienta na léčbu a její snášenlivost, a pokud je to nutné, je třeba provést úpravu dávky (viz bod 4.2).

Topiramát

Nelze vyloučit možné farmakodynamické a farmakokinetické interakce, když je natrium-oxybát užíván současně s topiramátem. Klinicky bylo pozorováno kóma a zvýšené plazmatické koncentrace GHB u pacientů, kteří současně užívali natrium-oxybát a topiramát (viz bod 4.4).

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy prokázaly, že natrium-oxybát neinhibuje významně aktivity lidských izoenzymů (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu, ale ve studiích u potkanů i králíků byla pozorována embryoletalita (viz bod 5.3).

Údaje od omezeného počtu těhotných žen exponovaných v prvním trimestru svědčí o možném zvýšení rizika spontánních potratů. Dosud nejsou k dispozici jiná relevantní epidemiologická data. Omezené údaje od těhotných pacientek užívajících natrium-oxybát ve druhém a třetím trimestru těhotenství nenaznačují možnost vzniku malformací ani fetální/neonatální toxicitu natrium-oxybátu.

Užívání natrium-oxybátu v těhotenství se nedoporučuje.

Kojení

Natrium-oxybát a/nebo jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka. Byly pozorovány změny spánku dětí kojených exponovanými matkami, což může odpovídat účinku natrium-oxybátu na nervový systém. Natrium-oxybát se nemá užívat během kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu natrium-oxybátu na fertilitu. Studie u samců a samic potkanů neprokázaly při dávkách GHB až 1000 mg/kg/den žádný nežádoucí vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Natrium-oxybát má výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Po dobu nejméně 6 hodin po požití natrium-oxybátu nesmí pacienti provádět aktivity, které vyžadují úplnou duševní bdělost nebo motorickou koordinaci, jako je např. obsluha strojů nebo řízení. Pokud pacient zahajuje terapii, pak do doby, než bude vědět, zda tento léčivý přípravek nemá nějaké přetrvávající účinky následující den, musí být mimořádně opatrný při řízení vozidla, ovládání těžkých strojů nebo provádění jiných úkolů, které by mohly být nebezpečné nebo které vyžadují úplnou duševní činnost.

U pediatrických pacientů se lékařům a rodičům nebo pečovatелům doporučuje, aby v případě, že poměr denní dávky k tělesné hmotnosti překročí 0,1 g/kg/den, byla doba čekání delší než 6 hodin, a to v závislosti na individuální citlivosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Klinické studie

Bezpečnostní profil byl u dospělých i pediatrických studií kvalitativně stejný.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u dospělých byly závratě, nauzea a bolest hlavy, které se vyskytují u 10 %-20 % pacientů. Nejzávažnější nežádoucí účinky jsou sebevražedný pokus, psychózy, respirační deprese a konvulze.

Účinnost a bezpečnost natrium-oxybátu při léčbě příznaků narkolepsie u dospělých byla stanovena ve čtyřech multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných paralelních skupinových studiích u pacientů s narkolepsií s kataplexií, s výjimkou jedné studie, kde kataplexie nebyla požadována k zařazení. Dvě studie fáze 3 a jedna studie fáze 2 dvojitě zaslepených, paralelních, placebem kontrolovaných studií byly provedeny k posouzení indikace natrium-oxybátu pro fibromyalgii u dospělých. Navíc randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, zkřížené studie lékových interakcí s ibuprofenem, diklofenakem a valproátem byly provedeny u zdravých subjektů a shrnuty v bodě 4.5.

Zkušenosti po uvedení na trh

K nežádoucím účinkům hlášených z klinických studií byly navíc hlášeny nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh. Není vždy možné spolehlivě odhadnout frekvenci jejich výskytu u léčené populace.

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA.

Odhad frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Časté: nazofaryngitida, sinusitida.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: hypersenzitivita.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: anorexie, snížená chuť k jídlu

Není známo: dehydratace, zvýšená chuť k jídlu.

Psychiatrické poruchy

Časté: deprese, kataplexie, anxieta, abnormální sny, stav zmatenosti, dezorientace, noční můry, náměšičnost, poruchy spánku, nespavost, střední insomnie, nervozita

Méně časté: sebevražedný pokus, psychóza, paranoia, halucinace, abnormální myšlení, agitovanost, časná insomnie

Není známo: sebevražedné představy, vražedné myšlenky, agresivita, euforie, syndrom poruchy spánku s nočním jedlctvím, panická ataka, mánie/bipolární porucha, blud, bruxismus, podrážděnost a zvýšené libido.

Poruchy nervového systému

Velmi časté: závratě, bolest hlavy

Časté: spánková obrna, somnolence, třes, poruchy rovnováhy, poruchy pozornosti, hypestezie, parestezie, sedace, dysgeuzie

Méně časté: myoklonus, amnézie, syndrom neklidných nohou

Není známo: konvulze, ztráta vědomí, dyskineze.

Poruchy oka

Časté: rozmazané vidění.

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: vertigo.

Není známo: tinitus

Srdeční poruchy

Časté: palpitate.

Cévní poruchy

Časté: hypertenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: dyspnoe, chrápání, nazální kongesce

Není známo: respirační deprese, spánková apnoe, pocit dušení.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea (frekvence je vyšší u žen než u mužů)

Časté: zvracení, průjem, bolest v horní části břicha

Méně časté: inkontinence stolice.

Není známo: sucho v ústech

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: hyperhidróza, vyrážka

Není známo: urtikarie, angioedém, seborea.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: artralgie, svalové spasmy, bolest zad.

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: enuresis nocturna, inkontinence moči

Není známo: polakisurie, nutkání k močení, nykturie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: astenie, únava, pocit opilosti, periferní otoky.

Vyšetření

Časté: zvýšení krevního tlaku, snížení tělesné hmotnosti.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Časté: pád.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U některých pacientů se může po ukončení léčby natrium-oxybátem vrátit kataplexie ve vyšší frekvenci, může to však být i z důvodů normální variability této choroby. I když zkušenosti z klinických studií s terapeutickými dávkami natrium-oxybátu u pacientů s narkolepsií/kataplexií neprokazují jednoznačně abstinenci syndrom, byly pozorovány ve vzácných případech po vysazení GHB nežádoucí účinky jako nespavost, bolesti hlavy, úzkost, závratě, poruchy spánku, somnolence, halucinace a psychotické poruchy.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost natrium-oxybátu v léčbě narkolepsie s příznaky kataplexie byly u pediatrické populace stanoveny ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii fáze 2/3 s randomizovaným vysazením léku.

Ve studii u dětí a dospívajících byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při léčbě enuréza (18,3 %), nauzea (12,5 %), zvracení (8,7 %) a pokles tělesné hmotnosti (8,7 %), snížená chuť k jídlu (6,7 %), bolest hlavy (5,8 %), závratě (5,8 %). Byly hlášeny také nežádoucí účinky v podobě sebevražedných myšlenek (1 %) a akutní psychózy (1 %) (viz bod 4.4 a bod 5.).

Sledování po uvedení přípravku na trh ukázalo, že u některých dětí mezi 7 a < 18 lety bylo podávání natrium-oxybátu ukončeno kvůli abnormálnímu chování, agresivitě a změně nálady.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Informace o příznacích a projevech předávkování natrium-oxybátem jsou omezené. Většina údajů pochází z ilegálního používání gama-hydroxybátu (GHB), protože natrium-oxybát je sodná sůl GHB. Příhody související s abstinčním syndromem byly pozorovány u dávek mimo terapeutické rozmezí natrium-oxybátu.

Příznaky

U pacientů se vyskytl různý stupeň útlumu vědomí, který může rychle kolísat mezi zmateností, agitovaným bojovným stavem s ataxií a kómatem. Může se vyskytnout zvracení (i při porušeném vědomí), nadměrné pocení, bolest hlavy a porucha psychomotorických dovedností. Popsáno bylo rozmazané vidění. Při vyšších dávkách bylo pozorováno prohloubení kómatu a také acidóza. Byly hlášeny myoklonus a tonicko-klonické křeče. Existují hlášení o porušení rychlosti a hloubky dýchání a život ohrožujícím útlumu dechu, který vyžaduje intubaci a ventilaci. Byly pozorovány Cheyne-Stokesovo dýchání a apnoe. Bezvědomí může být provázeno bradykardií, hypotermií a svalovou hypotonií, šlachové reflexy ale zůstávají intaktní. Bradykardie reaguje na intravenózní podání atropinu. Při souběžném podávání infuze NaCl byly pozorovány případy hypernatrémie s metabolickou alkalózou.

Léčba

Pokud je podezření i na další požití látky, je třeba zvážit výplach žaludku. Jelikož se zvracení může vyskytovat při porušeném vědomí, musí se pacient uložit do příslušné polohy (vleže na levém boku) a musí být zajištěna ochrana dýchacích cest intubací. I když u pacientů v hlubokém kómatu může chybět dávivý reflex, i pacienti v bezvědomí se mohou bránit intubaci a je třeba zvážit rychlou sekvenční indukci (bez použití sedativa).

Po podání flumazenilu nelze předpokládat zvrát centrálních tlumivých účinků natrium-oxybátu. Pro doporučení naloxonu v léčbě předávkování GHB není dostatek důkazů. Použití hemodialýzy a dalších forem mimotělního odstranění léčivého přípravku nebylo při předávkování natrium-oxybátem předmětem klinických studií, ale bylo popsáno u případů acidózy v důsledku předávkování GHB. Vzhledem k rychlému metabolismu přípravku však nemusí být přijetí takových opatření odůvodněné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva nervového systému, ATC kód N07XX04.

Mechanismus účinku

Natrium-oxybát je látka s tlumivým účinkem na centrální nervový systém, která snižuje excesivní ospalost v průběhu dne a kataplexii u pacientů s narkolepsií a modifikuje spánkovou architekturu redukcí fragmentace nočního spánku. Není znám přesný mechanismus, kterým látka účinkuje. Předpokládá se, že vyvolává podporu spánku s pomalými (delta) vlnami a konsolidaci nočního spánku. Natrium-oxybát podaný před nočním spánkem zvyšuje spánek stadia 3 a 4 a spánkovou latenci, ale snižuje frekvenci nástupu spánkových period REM (SOREMP). Na účinku přípravku se mohou podílet i další mechanismy, které dosud nebyly objasněny. Více než 80 % pacientů v databázi klinických studií užívalo současně stimulantia.

Dospělí

Účinnost natrium-oxybátu v léčbě příznaků narkolepsie byla stanovena ve 4 multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích s paralelními skupinami (studie 1, 2, 3 a 4) u pacientů s narkolepsií s kataplexií (s výjimkou studie 2, u které nebyla kataplexie k zařazení vyžadována). Současné užívání stimulantů bylo povoleno ve všech studiích (s výjimkou fáze aktivní léčby u studie 2); antidepresiva byla vysazena před nasazením účinné léčby ve všech studiích mimo studii 2. V každé studii byla denní dávka rozdělena do 2 stejných dílčích dávek. První dávka byla užitá každý večer před ulehnutím, druhá dávka o 2,5-4 hodiny později.

Tabulka 2 Souhrn klinických studií s natrium-oxybátem v léčbě narkolepsie

Studie	Primární parametry účinnosti	n	Sekundární parametry účinnosti	Trvání	Aktivní léčba a dávka (g/d)
Studie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/spánková architektura/kataplexie/Naps/FOSQ	8 týdnů	Natrium-oxybát 4,5-9
Studie 2	EDS (MWT)	231	Spánková architektura/ESS/CGIc/Naps	8 týdnů	Natrium-oxybát 6-9 Modafinil 200-600 mg
Studie 3	Kataplexie	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 týdny	Natrium-oxybát 3-9
Studie 4	Kataplexie	55	žádné	4 týdny	Natrium-oxybát 3-9

EDS – excesivní denní spavost; ESS – Epworthská spánková škála; MWT – Test udržení bdělosti; Naps – počet nechtěných denních usnutí; CGIc – Celkový klinický dojem změny; FOSQ – funkční výsledky spánkového dotazníku

Do studie 1 bylo zařazeno 246 pacientů s narkolepsií. Studie 1 obsahovala periodu titrace v trvání 1 týdne. Primárním parametrem účinnosti byly změny v nadměrné denní spavosti měřené Epworthskou spánkovou škálou a změna celkové tíže příznaků narkolepsie hodnocená zkoušejícím pomocí škály Celkového klinického dojmu změny (CGI-c).

Tabulka 3 Souhrn výsledků ESS ve studii 1

Epworthská spánková škála (ESS; rozsah 0-24)				
Skupina s dávkou [g/d (n)]	Počáteční stav	Cílový parametr	Medián změny od počátečního stavu	Změna proti počátečnímu stavu v porovnání s placebem (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

Tabulka 4 Souhrn výsledků CGI-c ve studii 1

Celkový klinický dojem změny (CGI-c)		
Skupina s dávkou [g/d (n)]	Respondéři* n (%)	Změna proti počátečnímu stavu v porovnání s placebem (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

* Data CGI-c byla analyzována s definováním respondérů jako pacientů, kteří vykazali velmi výrazné nebo výrazné zlepšení.

Studie 2 porovnávala účinek perorálně užívaného natrium-oxybátu, modafinilu a natrium-oxybátu + modafinilu s placebem v léčbě denní ospalosti u narkolepsie. Během 8 týdnů trvající dvojité zaslepené periody užívali pacienti modafinil v jejich obvyklé dávce nebo placebo. Natrium-oxybát nebo placebo užívali v dávce 6 g/den první 4 týdny a v dávce 9 g/den po zbylé 4 týdny. Primárním parametrem účinnosti byla excesivní denní spavost měřená objektivní odpovědí v MWT.

Tabulka 5 Souhrn výsledků MWT ve studii 2

STUDIE 2				
Skupina s dávkou	Počáteční stav	Cílový parametr	Průměrná změna proti počátečnímu stavu	Cílový parametr v porovnání s placebem
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natrium-oxybát (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natrium-oxybát + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Do studie 3 bylo zařazeno 136 pacientů s narkolepsií se střední až těžkou kataplexií (medián 21 kataplektických záchvatů za týden) v počátečním stavu. Primárním parametrem účinnosti byla frekvence záchvatů kataplexie.

Tabulka 6 Souhrn výsledků ve studii 3

Dávka	Počet subjektů	Záchvaty kataplexie		
		Počáteční stav	Medián změny od počátečního stavu	Změna proti počátečnímu stavu v porovnání s placebem (p-hodnota)
Studie 3				
		Medián záchvatů/týden		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/den	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/den	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/den	33	23,5	-16	0,0008

Do studie 4 bylo zařazeno 55 pacientů s narkolepsií, kteří užívali natrium-oxybát v otevřeném uspořádání po dobu 7-44 měsíců. Pacienti byli randomizováni k pokračování v léčbě v jejich obvyklé dávce nebo k podávání placeba. Studie 4 byla uspořádána specificky k zhodnocení kontinuální účinnosti natrium-oxybátu po dlouhodobé léčbě. Primárním parametrem účinnosti byla frekvence záchvatů kataplexie.

Tabulka 7 Souhrn výsledků ve studii 4

Skupina	Počet subjektů	Záchvaty kataplexie		
		Počáteční stav	Medián změny od počátečního stavu	Změna proti počátečnímu stavu v porovnání s placebem (p-hodnota)
Studie 4				
		Medián záchvatů/2 týdny		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natrium-oxybát	26	1,9	0	p <0,001

Ve studii 4 byla odpověď numericky podobná u pacientů léčených dávkou 6-9 g/den, ale nebyl pozorován žádný účinek u dávek nižších než 6 g/den.

Pediatrická populace

Účinnost natrium-oxybátu u pediatrických pacientů s narkolepsií s kataplexií byla stanovena ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii s randomizovaným vysazením léku.

Tato studie prokázala klinickou účinnost natrium-oxybátu v léčbě kataplexie a excesivní denní spavosti (EDS) u narkolepsie u pediatrických subjektů.

63 pacientů bylo randomizováno v populaci pro hodnocení účinnosti, přičemž primárním cílovým parametrem účinnosti byla v této studii změna počtu týdenních záchvatů kataplexie mezi posledními dvěma týdny období se stabilní dávkou a dvojitě zaslepeným obdobím.

Během dvojitě zaslepeného období byl medián (Q1, Q3) změny oproti výchozímu stavu (tj. poslední 2 týdny období se stabilní dávkou), pokud jde o týdenní počet záchvatů kataplexie, 12,71 (3,44, 19,77) u pacientů randomizovaných do skupiny s placebem, a 0,27 (-1,00, 2,50) u pacientů randomizovaných do skupiny s natrium-oxybátem.

Tabulka 8 Shrnutí výsledků studie 13-005 u dětí / dospívajících

Léčebná skupina	Počet pacientů	Týdenní počet kataplektických záchvatů (medián)		
		Výchozí stav (tj.	Dvojitě zaslepené období	Změna oproti výchozímu

		poslední 2 týdny období se stabilní dávkou)		stavu
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natrium-oxybát	31	3,50	3,77	0,27
p-hodnota				< 0,0001

Při analýze podskupin podle věkových skupin (7-11 let a 12-17 let) pro primární cílový parametr byly pozorovány podobné výsledky. Během dvojitě zaslepeného léčebného období byl u subjektů ve věku 7 až 11 let medián (Q1, Q3) změny oproti výchozímu stavu, pokud jde o týdenní počet záchvatů kataplexie, 18,32 (7,58; 35,75) u subjektů randomizovaných do skupiny s placebem, a 0,13 (-1,15; 2,05) u subjektů randomizovaných do skupiny s natrium-oxybátem ($p < 0,0001$). Během dvojitě zaslepeného léčebného období byl u subjektů ve věku od 12 do 17 let medián (Q1, Q3) změny oproti výchozímu stavu, pokud jde o týdenní počet záchvatů kataplexie 9,39 (1,08, 16,12) u subjektů randomizovaných do skupiny s placebem a 0,58 (-0,88; 2,58) u subjektů randomizovaných do skupiny s natrium-oxybátem ($p = 0,0044$).

Během dvojitě zaslepeného léčebného období byl medián (Q1, Q3) změny sekundárního cílového parametru (změna skóre ESS) oproti výchozímu stavu (který byl zaznamenán při 3. návštěvě – na konci období se stabilní dávkou) v Epworthské spánkové škále pro děti a dospívající (ESS-CHAD) 3,0 (1,0; 5,0) u subjektů randomizovaných do skupiny s placebem a 0,0 (-1,0; 2,0) u skupiny s natrium-oxybátem. Srovnání změny pořadí oproti výchozímu stavu bylo mezi léčbami statisticky významné ($p = 0,0004$) při analýze modelování ANCOVA obsahující léčbu jako faktor a výchozí hodnotu pořadí jako kovariátu. Subjekty randomizované do skupiny s placebem měly ve výchozím stavu v průměru vyšší skóre ESS (CHAD) ve srovnání s těmi, které užívaly natrium-oxybát.

Tabulka 9 Souhrn skóre ESS (CHAD) během dvojitě zaslepeného léčebného období (populace pro hodnocení účinnosti)

Léčebná skupina	Počet pacientů	Změna skóre ESS (CHAD) (medián)		
		Výchozí stav (3. návštěva – konec období se stabilní dávkou)	Konec dvojitě zaslepeného léčebného období (4. návštěva)	Změna oproti výchozímu stavu
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natrium-oxybát	31	8,0	9,0	0,0
p-hodnota				0,0004

Zkratky: ESS (CHAD) = Epworthská spánková škála pro děti a dospívající

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Natrium-oxybát se po perorálním podání rychle a téměř úplně absorbuje. Absorpce je prodloužena a snížena po velmi tučném jídle. Vylučuje se hlavně metabolismem s poločasem 0,5–1 hodina. Farmakokinetika je nelineární s plochou pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) v porovnání s časovou křivkou, která se zvýší 3,8x při zdvojnásobení dávky přípravku ze 4,5 g na 9 g. Farmakokinetika se nemění po opakovaných dávkách přípravku.

Absorpce

Natrium-oxybát se po perorálním podání rychle absorbuje s absolutní biologickou dostupností přibližně 88 %. Průměrné vrcholové plazmatické koncentrace (1. a 2. vrchol) po podání denní dávky 9 g rozdělené do dvou stejných dávek podaných v rozmezí 4 hodin, byly 78, resp. 142 $\mu\text{g/ml}$. Průměrná doba k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (T_{max}) se v osmi farmakokinetických

studiích pohybovala od 0,5 do 2 hodin. Po perorálním podání látky stoupají plazmatické hladiny s její rostoucí dávkou více než proporcionálně. Jednotlivé dávky nad 4,5 g nebyly studovány. Podání natrium-oxybátu bezprostředně po jídle s vysokým obsahem tuků vedlo k opožděné absorpci (průměrná T_{max} stoupla z 0,75 hodiny na 2,0 hodiny) a ke snížení vrcholové plazmatické hladiny (C_{max}) průměrně o 58 % a systémové expozice (AUC) o 37 %.

Distribuce

Natrium-oxybát je hydrofilní sloučenina se zdánlivým distribučním objemem v průměru 190–384 ml/kg. Při koncentracích v rozmezí 3–300 µg/ml se méně než 1 % látky váže na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Studie na zvířatech ukazují, že metabolismus je hlavním způsobem eliminace látky. Látka se metabolizuje na oxid uhličitý a vodu cyklem trikarboxylových kyselin (Krebsův cyklus) a sekundárně β -oxidací. Cytosolový enzym spojený s NADP⁺, GHB dehydrogenáza, katalyzuje primárně přeměnu výchozího substrátu na sukcinát semialdehyd, který je pak biotransformací enzymem sukcinát semialdehyd dehydrogenázou přeměněn na kyselinu jantarovou. Ta vstupuje do Krebsova cyklu a je metabolizována na oxid uhličitý a vodu. Druhý mitochondriální oxidoredukční enzym transhydrogenáza také katalyzuje v přítomnosti α -ketoglutarátu přeměnu natrium-oxybátu na sukcinát semialdehyd. Alternativní biotransformací je β -oxidace přes 3,4-dihydroxybát na acetyl-CoA, který se také následně přeměňuje v cyklu kyseliny citrónové na oxid uhličitý a vodu. Aktivní metabolit natrium-oxybátu nebyl zjištěn.

Studie *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy prokázaly, že natrium-oxybát neinhubuje významně až do koncentrace 3 mM (378 µg/ml) aktivitu lidských izoenzymů CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A. Uvedené hladiny byly výrazně vyšší než hladiny dosažené dávkami terapeutickými.

Eliminace

Odstranění natrium-oxybátu z organismu probíhá z velké části biotransformací na oxid uhličitý, který je pak eliminován dýcháním. Méně než 5 % nezměněného přípravku se vylučuje močí do 6–8 hodin po podání. Vylučování stolicí je zanedbatelné.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U omezeného počtu pacientů starších než 65 let nebyl rozdíl ve farmakokinetice natrium-oxybátu ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let.

Pediatrická populace

Hlavní farmakokinetické charakteristiky natrium-oxybátu u pediatrických pacientů jsou stejné jako charakteristiky hlášené ve farmakokinetických studiích natrium-oxybátu u dospělých.

Pediatrické a dospělé subjekty užívající stejnou dávku mg/kg mají podobné profily koncentrace v plazmě v závislosti na čase (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Ledviny nehrají významnou úlohu ve vylučování látky, proto nebyla provedena farmakokinetická studie u pacientů s poruchou funkce ledvin. Možnost ovlivnění farmakokinetiky natrium-oxybátu u pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá.

Porucha funkce jater

Natrium-oxybát se výrazně metabolizuje během prvního průchodu játry. Po jednotlivé perorální dávce 25 mg/kg byly hodnoty AUC u pacientů s cirhózou dvojnásobné, zdánlivá perorální clearance se snížila z 9,1 ml/min/kg u zdravých dospělých osob na 4,5 ml/min/kg u pacientů ve třídě A (bez ascitu) a na 4,1 ml/min/kg u pacientů třídy C (s ascitem). Eliminační poločas byl u pacientů ve třídě C a třídě A významně delší než u osob v kontrolní skupině (průměrný $t_{1/2}$ 59 minut u pacientů ve třídě C

a 32 minut u pacientů ve třídě A proti 22 minutám u osob na placebo). U pacientů s poruchou jaterní funkce má být zahajovací dávka přípravku snížena na polovinu a odpověď na zvýšení dávky je třeba pečlivě monitorovat (viz bod 4.2).

Etnický původ

Vliv etnického původu na metabolismus natrium-oxybátu nebyl zkoumán.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Opakované podávání natrium-oxybátu potkanům (90 dnů a 26 týdnů) a psům (52 týdnů) nevedlo k žádnému významnému nálezu při biochemickém vyšetření, makroskopické i mikroskopické patologii. Klinické příznaky vztahující se k podávání přípravku souvisely se sedací, sníženou spotřebou potravy a druhotnými změnami tělesné hmotnosti, nárůstem tělesné hmotnosti a hmotnosti orgánů. Expozice psů a potkanů k dosažení NOEL byla nižší (~50%) než u lidí. Natrium-oxybát nebyl v *in vivo* a *in vitro* testech mutagenní ani klastogenní.

Gamabutyrolakton (GBL), prekurzor látky GHB, byl testován v dávkách 1,21-1,64krát vyšších než dávky terapeutické a byl klasifikován jako nekancerogenní u potkanů a neprůkazně kancerogenní u myši (došlo k mírnému zvýšení počtu feochromocytomů). Tento výsledek byl vzhledem k vysoké mortalitě skupiny s vysokou dávkou GBL obtížně interpretovatelný. Ve studii kancerogenity u potkanů byly také identifikovány nádory bez vztahu k podané látce.

Látka GHB nevykazovala žádný účinek na páření, obecnou fertilitu nebo parametry spermatu a nepůsobila ani embryofetální toxicitu u potkanů exponovaných dávkám do 1000 mg/kg/den (1,64x vyšší expozice v porovnání s člověkem stanovená výpočtem pro zvířata, která nejsou březí). Během laktace byla také po této vysoké dávce zvýšena u F1 zvířat perinatální mortalita a snížena průměrná hmotnost mláďat. Souvislost těchto vývojových defektů s matematickou toxicitou nemohla být stanovena. U králíků byla pozorována mírná fetotoxicita.

V 10týdenní studii toxicity opakovaného podávání juvenilním potkanům, léčeným od 21. do 90. dne po narození, vyvolal natrium-oxybát nežádoucí účinky včetně mortality během prvního týdne léčby, kdy byla zvířata stará 21 až 27 dnů, což odpovídá přibližně věku 3 až 4 let u dětí. Akutní toxicita se objevila při expozicích nižších, než se očekávalo u pediatrických pacientů, a mortalitě předcházely klinické příznaky související s natrium-oxybátem (bradypnoe, hluboké dýchání, snížená aktivita, nekoordinovaná chůze, zhoršený vyrovnávací (righting) reflex), a to v souladu s očekávanou farmakologií. Důvod této relativně silnější toxicity během prvního týdne léčby není zcela jasný. Mohlo by to souviset se skutečností, že mladá zvířata zjevně vykazují vyšší systémovou expozici než starší juvenilní potkani. Může to být také způsobeno vyšší citlivostí mláďat na natrium-oxybát ve srovnání se staršími juvenilními a dospělými potkany a/nebo vývojem tolerance. Podobně jako u dospělých jedinců bylo také pozorováno snížení tělesné hmotnosti a konzumace potravy a také další respirační příznaky (hluboké a pomalé dýchání). Natrium-oxybát neměl nežádoucí účinky na růst a vývoj až do úrovně expozice 2- až 4krát vyšších, než je expozice očekávaná při maximální doporučené dávce u pediatrických pacientů (200 mg/kg/den u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nižší než 45 kg nebo 9 g/den u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 45 kg).

Lékové diskriminační studie ukázaly, že GHB produkuje specifický diskriminační stimul, který je v některých ohledech podobný alkoholu, morfinu a některým GABA agonistům. Studie u potkanů, myši a opic, ve kterých si zvířata sama mohla podávat přípravek, vedly k rozporupným výsledkům. U hlodavců však byla jasně prokázána tolerance k GHB i zkřížená tolerance mezi GHB a alkoholem a baklofenem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěná voda

Kyselina jablečná (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření: 90 dní.

Po naředění v dávkovacích nádobkách by se měl přípravek použít do 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení a zvláštní vybavení pro použití

180 ml roztoku v oválné 240 ml PET lahvi jantarově hnědé barvy s plastovou fólií a dětským bezpečnostním uzávěrem z HDPE/polypropylenů a s dřevolepenkovou vnitřní vložkou.

Papírová krabička obsahuje jednu lahev, zatlačovací adaptér lahve, kalibrovanou odměrku (polypropylenová stříkačka) a dvě polypropylenové dávkovací nádobky se dvěma HDPE závitovými dětskými bezpečnostními uzávěry.

6.6 Zvláštní požadavky pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brusel

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/05/312/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. října 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 8. září 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 9. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

