

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sodium oxybate Kalceks 500 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje natrii oxybas 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna dávka 2,25 g obsahuje 0,41 g sodíku (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Čirý až mírně opalizující bezbarvý až nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba narkolepsie s kataplexií u dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a zůstávat pod vedením lékaře se zkušeností s léčbou poruch spánku.

Dávkování

Doporučená zahajovací dávka je 4,5 g natrium-oxybátu denně 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 zvýšením nebo snížením o 1,5 g denně (tj. o 0,75 g/dávku). Mezi jednotlivými zvýšeními dávky se doporučuje interval minimálně 1-2 týdny. Z důvodu možného výskytu závažných symptomů 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.

Ukončení léčby

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 musí být zahajovací dávka snížena na polovinu a je nutné pečlivě monitorovat odpověď na zvyšování dávek (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U všech pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné vzít v úvahu doporučení snížit příjem sodíku (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost natrium-oxybátu u dětí a dospívajících ve věku 0-18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Natrium-oxybát se užívá perorálně před ulehnutím do postele a druhá dávka s odstupem 2,5-4 hodin. Doporučuje se připravit si obě dávky sodium-oxybátu najednou před ulehnutím do postele. Balení léčivého přípravku Sodium oxybate Kalceks obsahuje kalibrovanou odměrnou stříkačku a dvě 90ml dávkovací nádoby s dětskými bezpečnostními uzávěry. Každá odměřená dávka Sodium oxybate Kalceks musí být před užitím připravena do dávkovací nádoby a naředěna přidáním 60 ml vody. Jelikož jídlo významně snižuje biologickou dostupnost natrium-oxybátu, pacienti mají jíst alespoň několik hodin (2-3) před užitím první dávky natrium-oxybátu v čase, kdy chodí spát. Pacienti mají vždy dodržet stejnou dobu odstavu užití dávky přípravku od jídla. Dávky přípravku mají být užity do 24 hodin po naředění (viz bod 6.3), 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

Sodium oxybate Kalceks může navodit respirační depresi.

Respirační deprese a deprese CNS

Natrium-oxybát může také navodit respirační depresi. U zdravého dobrovolníka byla pozorována apnoe a respirační deprese po jednotlivé dávce 4,5 g nalačno (dvojnásobek doporučené počáteční dávky). Pacienti mají být dotázáni na případné příznaky útlumu centrálního nervového systému (CNS) nebo respirační deprese. Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů s poruchou dýchání. 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 to ovlivnilo dýchání v noci. Před zvýšením dávky natrium-oxybátu (viz bod 4.2) si musí být předepisující lékaři vědomi, že až u 50 % pacientů s narkolepsií se vyskytuje spánková apnoe.

- *Benzodiazepiny*

Vzhledem k možnosti zvýšení rizika útlumu dýchání je třeba vyhnout se 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

respirační deprese. Proto musí být pacienti upozorněni na to, aby spolu s natrium-oxybátem nepožívali alkohol.

- *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. 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-hydroxybutyrátu (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 neoprávněném užití GHB v častých opakovaných dávkách (18-250 g denně) převyšujících rozsah terapeutických dávek. I když neexistuje 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 provést 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 páchání 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 deprese a/nebo pokusu o sebevraždu je nutné při léčbě natrium-oxybátem mimořádně pečlivě sledovat z hlediska možnosti vzniku depresivních symptomů. U těžké deprese je použití natrium-oxybátu kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pokud se během léčby natrium-oxybátem vyskytne inkontinence moči nebo stolice, musí předepisující lékař zvážit vyšetření k vyloučení základní etiologie této poruchy.

U pacientů léčených natrium-oxybátem v klinických studiích byla popsána náměsíčnost. 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 náměsíčností je nutné myslet na riziko poranění nebo sebepoškození. Proto je nutné stavy náměsíčnosti kompletně vyšetřit a zvážit příslušnou intervenci.

Příjem sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,41 g sodíku v jedné 2,25 g dávce. To odpovídá 20 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Maximální denní dávka tohoto přípravku odpovídá 80 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO.

Sodium oxybate Kalceks je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je třeba vzít v úvahu při léčbě pacientů 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. Proto musí být starší pacienti užívající natrium-oxybát 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 bezpečnost a účinnost natrium-oxybátu stanovena, proto se podávání přípravku nedoporučuje.

Rebound efekt a abstinenční syndrom

Účinky vysazení natrium-oxybátu nebyly v kontrolovaných klinických studiích systematicky hodnoceny. U některých pacientů se může po ukončení léčby kataplexie vrátit 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 abstinenční syndrom, byly ve vzácných případech po vysazení GHB pozorovány stavy jako nespavost, bolest hlavy, úzkost, závratě, poruchy spánku, somnolence, halucinace a psychotické poruchy.

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 CNS. Pacienty je nutné upozornit, aby v době léčby natrium-oxybátem nepožívali žádné alkoholické nápoje.

Natrium-oxybát se nesmí používat v kombinaci se sedativními hypnotiky nebo jinými přípravky s tlumivým účinkem na CNS.

Sedativní hypnotika

Studie lékových interakcí s natrium-oxybátem (jednotlivá dávka 2,25 g), lorazepamem (jednotlivá dávka 2 mg) a zolpidem-tartrátem (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 denně 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

Studie lékových interakcí s natrium-oxybátem (jednotlivá dávka 2,25 g) a tramadolem (jednotlivá dávka 100 mg) u zdravých dospělých neprokázala farmakokinetickou/farmakodynamickou interakci. Jestliže budou kombinovány vyšší dávky natrium-oxybátu až 9 g denně 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 farmakokinetické interakce mezi natrium-oxybátem (jednotlivá dávka 2,25 g), antidepresivem protriptylin-hydrochloridem (jednotlivá dávka 10 mg) a duloxetinem (60 mg v ustáleném stavu). Nebyly pozorovány žádné další účinky na ospalost 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

Ve studii lékových interakcí u zdravých dospělých nebyly prokázány žádné 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. Proto při současném podávání s inhibitory protonové pumpy není nutno dávku natrium-oxybátu upravovat.

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 natrium-oxybátu 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 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 v případě potřeby podle toho upravit dávky.

Topiramát

Pokud je natrium-oxybát užíván současně s topiramátem, nelze vyloučit možné farmakodynamické a farmakokinetické interakce, protože při současném užívání natrium-oxybátu a topiramátu bylo u pacienta(ů) klinicky pozorováno kóma a zvýšené plazmatické koncentrace GHB (viz bod 4.4).

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neprokázaly teratogenitu, ale ve studiích na potkanech i na králících byla prokázána 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 ve druhém a třetím trimestru těhotenství nenaznačují malformativní 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 spánkového režimu dětí kojených exponovanými matkami, což může odpovídat účinku natrium-oxybátu na nervový systém. Natrium-oxybát se během kojení nemá užívat.

Fertilita

O vlivu natrium-oxybátu na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje. Studie u samců a samic potkanů při dávkách GHB až 1000 mg/kg/den neprokázaly 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 poprvé zahajuje terapii natrium-oxybátem, pak do doby, než bude vědět, zda tento léčivý přípravek nemá nějaké účinky přetrvávající 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 bdělost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

Bezpečnost a účinnost natrium-oxybátu při léčbě příznaků narkolepsie 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 k zařazení požadována. K posouzení indikace natrium-oxybátu pro fibromyalgii byly provedeny dvě dvojitě zaslepené, paralelní, placebem kontrolované studie fáze 3 a jedna fáze 2. Navíc u zdravých subjektů byly provedeny randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, zkřížené studie lékových interakcí s ibuprofenem, diklofenakem a valproátem, které jsou shrnuty v bodě 4.5.

K nežádoucím účinkům hlášeným 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 databáze 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 četnosti 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, úzkost, abnormální sny, stav zmatenosti, dezorientace, noční můry, náměšičnost, poruchy spánku, insomnie, insomnie v průběhu noci, nervozita

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

Není známo: sebevražedné myšlenky, vražedné myšlenky, agresivita, euforie, poruchy příjmu potravy spojené se spánkem, panická ataka, mánie/bipolární porucha, bludy, bruxismus, podrážděnost a zvýšené libido

Poruchy nervového systému

Velmi časté: závratě, bolest hlavy

Časté: spánková paralýza, somnolence, třes, porucha rovnováhy, porucha 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: palpitace

Cévní poruchy

Časté: hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: dyspnoe, chrápání, nazální kongesce

Není známo: respirační deprese, spánková apnoe

Gastrointestinální poruchy

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

Časté: zvracení, průjem, bolest v epigastriu

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

Čelkové 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 abstinenční syndrom, ve vzácných případech byly po vysazení GHB pozorovány nežádoucí účinky jako nespavost, bolest hlavy, úzkost, závratě, poruchy spánku, somnolence, halucinace a psychotické poruchy.

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 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-hydroxybutyrátu (GHB), natrium-oxybát je sodná sůl GHB. Příhody související s abstinenčním syndromem byly pozorovány u dávek mimo terapeutické rozmezí.

Příznaky

U pacientů se vyskytl různý stupeň útlumu vědomí, který může rychle kolísat mezi zmateným, 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. Byly hlášeny myoklonus a tonicko-klonické křeče. Existují hlášení o narušení 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 hypernatremie 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 dávkový 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 přípravku nebylo při předávkování natrium-oxybátem předmětem klinických studií. Vzhledem k rychlému metabolismu přípravku není ale přijetí takových opatření odůvodněné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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 natrium-oxybát účinkuje, ale předpokládá se, že natrium-oxybát 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.

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); ve všech studiích mimo studii 2 byla před nasazením účinné léčby vysazena antidepresiva. 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 až 4 hodiny později.

Tabulka 1 Souhrn klinických studií s natrium-oxybátem v léčbě narkolepsie

Studie	Primární parametry účinnosti	n	Sekundární parametry účinnosti	Trvání	Aktivní léčba a dávka (g/den)
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 týdně. Primárním parametrem účinnosti byly změny v nadměrné denní spavosti měřené Epworthskou spánkovou škálou (ESS) a změna celkové tíže příznaků narkolepsie hodnocená zkoušejícím pomocí škály Celkového klinického dojmu změny (CGI-c).

Tabulka 2 Souhrn výsledků ESS ve studii 1

Epworthská spánková škála (ESS; rozsah 0-24)				
Skupina s dávkou [g/den (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 3 Souhrn výsledků CGI-c ve studii 1

Celkový klinický dojem změny (CGI-c)		
Skupina s dávkou [g/den (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 vykázali 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 trvajících dvojitě 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 ve zvýšené dávce 9 g/den po zbylé 4 týdny. Primárním parametrem účinnosti byla excesivní denní spavost měřená objektivní odpovědí v MWT.

Tabulka 4 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 5 Souhrn výsledků ve studii 3

Dávka	Počet subjektů	Záchvaty kataplexie		
Studie 3		Počáteční stav	Medián změny od počátečního stavu	Změna proti počátečnímu stavu v porovnání s placebem (p-hodnota)
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 natrium-oxybátem 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 6 Souhrn výsledků ve studii 4

Léčebná skupina	Počet subjektů	Záchvaty kataplexie		
Studie 4		Počáteční stav	Medián změny od počátečního stavu	Změna proti počátečnímu stavu v porovnání s placebem (p-hodnota)
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 až 9 g/den, ale nebyl pozorován žádný účinek u dávek nižších než 6 g/den.

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 po opakovaných dávkách nemění.

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 µg/ml. Průměrná doba k dosažení vrcholové plazmatické koncentrace (T_{max}) se pohybovala od 0,5 do 2 hodin. Po perorálním podání stoupají plazmatické hladiny natrium-oxybátu s jeho 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 natrium-oxybátu, produkující oxid uhličitý a vodu cyklem trikarboxylových kyselin (Krebsův cyklus) a sekundárně β -oxidací. Cytosolový enzym spojený s NADP⁺, GHB dehydrogenáza, katalyzuje primárně přeměnu natrium-oxybátu na sukcinát semialdehyd, který je pak biotransformací enzymem sukcinát-semialdehyd dehydrogenázou přeměněn na kyselinu jantarovou. Kyselina jantarová 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-dihydroxybutyrát na acetyl-CoA, který se také následně přeměňuje v cyklu kyseliny citrónové na oxid uhličitý a vodu. Aktivní metabolit nebyl zjištěn.

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

Eliminace

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

Starší pacienti

U omezeného počtu pacientů nad 65 let nebyl rozdíl ve farmakokinetice natrium-oxybátu ve srovnání s pacienty do 65 let.

Pediatrická populace

Farmakokinetika natrium-oxybátu u pediatrických pacientů do 18 let nebyla studována.

Porucha funkce ledvin

Ledviny nehrají ve vylučování sodium-oxybátu významnou roli, ovlivnění farmakokinetiky natrium-oxybátu funkcí ledvin se nepředpokládá.

Porucha funkce jater

Natrium-oxybát podléhá významnému presystémovému (first-pass efekt) metabolismu. 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 v kontrolní skupině). U pacientů s poruchou funkce jater 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 a mikroskopické i makroskopické patologii. Klinické příznaky vztahující se k léčbě 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 člověka. Natrium-oxybát nebyl v *in vivo* a *in vitro* testech mutagenní ani klastogenní.

Gamabutyrolakton (GBL), prekurzor látky GHB, testovaný v dávkách podobných těm očekávaným u člověka (1,21-1,64krát vyšší) byl NTP klasifikován jako nekancerogenní u potkanů a neprůkazně cancerogenní u myši; došlo k mírnému zvýšení počtu feochromocytomů, které bylo vzhledem k vysoké mortalitě skupiny s vysokou dávkou GBL obtížně interpretovatelné. Ve studii cancerogenity 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 až 1000 mg/kg/den (1,64x vyšší expozice v porovnání s člověkem stanovená výpočtem pro zvířata, která nejsou březí). Během laktace byla po vysoké dávce u F₁ zvířat zvýšena perinatální mortalita a snížena průměrná hmotnost mláďat. Souvislost těchto vývojových defektů s maternální toxicitou nemohla být stanovena. U králíků byla pozorována mírná fetotoxicita.

Lékové diskriminační studie ukázaly, že GHB produkuje specifický diskriminační stimul, který je v některých ohledech podobný alkoholu, morfinu a některým GABA mimetickým přípravkům. Studie u potkanů, myši a opic, ve kterých si zvířata sama mohla podávat přípravek, vedly k rozporuplným 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

Kyselina jablečná (k úpravě pH)

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření: 90 dnů

Po naředění v dávkovacích nádobkách má být přípravek použit do 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho nařazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

180 ml roztoku v 200 ml PET láhvi jantarově hnědé barvy uzavřené dětským bezpečnostním a neporušenost obalu garantujícím uzávěrem z polypropylenu/HDPE s vnitřní vložkou z polespanu. Krabička obsahuje jednu láhev, zatlačovací LDPE adaptér do láhve, PP/PE kalibrovanou odměrnou stříkačku (pro dávkování od 1,5 g do 4,5 g), dvě PP dávkovací nádobky s HDPE dětskými bezpečnostními šroubovacími uzávěry.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lotyšsko
Tel.: +371 67083320
E-mail: kalceks@kalceks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

06/430/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 11. 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 29. 12. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 4. 2024