

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev oksibat Kalceks 500 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak mililiter raztopine vsebuje 500 mg natrijevega oksibata.

Pomožna snov z znanim učinkom

Vsak odmerek 2,25 g vsebuje 0,41 g natrija (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra do rahlo opalescentna brezbarvna do rumenkasta raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje narkolepsije s katapleksijo pri odraslih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje lahko uvede in vodi le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj spanja.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek natrijevega oksibata je 4,5 g/dan, razdeljen na dva enaka odmerka po 2,25 g/odmerek. Odmerek je treba titrirati s povečevanjem ali zmanjševanjem v korakih po 1,5 g/dan (t. j. 0.75 g/odmerek) do ustreznega učinka, ki temelji na učinkovitosti in bolnikovem prenašanju zdravila (glejte poglavje 4.4), in sicer do največjega odmerka 9 g/dan, razdeljenega na dva enaka odmerka po 4,5 g/odmerek. Priporočljivo je, da med posameznimi povečanji odmerka preteče najmanj eden do dva tedna. Odmerek 9 g/dan ne smemo prekoračiti zaradi možnega pojava hudih simptomov pri odmerkih 18 g/dan ali več (glejte poglavje 4.4).

Enkratnih odmerkov po 4,5 g ne smemo dati bolniku, razen če je bil bolnikov odmerek že prej titriran do tega odmerka.

Če se natrijev oksibat in valproat uporabljata sočasno (glejte poglavje 4.5), je priporočljivo zmanjšanje odmerka natrijevega oksibata za 20 %. Priporočljivi začetni odmerek natrijevega oksibata, če se ga uporablja sočasno z valproatom, je 3,6 g/dan, ki se ga vzame peroralno, razdeljenega na dva enaka odmerka, približno 1,8 g. Če je sočasna uporaba upravičena, je treba spremljati bolnikov odziv in prenašanje ter odmerek ustrezno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z zdravilom

Učinki ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom niso bili sistematično ovrednoteni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik prekine zdravljenje z zdravilom za več kot 14 zaporednih dni, je treba odmerek ponovno titrirati od najmanjšega odmerka.

Posebne populacije

Starejši

V času jemanja natrijevega oksibata je treba starejše bolnike skrbno spremljati zaradi možnih motenj v motoričnih in/ali kognitivnih funkcijah (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Pri vseh bolnikih z jetrno okvaro mora biti začetni odmerek za polovico manjši, odgovor na postopno povečanje odmerka pa je treba skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Pri vseh bolnikih z ledvično okvaro je treba upoštevati priporočilo za zmanjšanje vnosa natrija (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost natrijevega oksibata pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, nista bili ugotovljeni. Na razpolago ni nobenih podatkov.

Način uporabe

Natrijev oksibat mora bolnik vzeti peroralno tik pred spanjem in nato spet 2,5 ure do 4 ure kasneje. Priporočljivo je, da sta oba odmerka zdravila Natrijev oksibat Kalceks pripravljena istočasno, pred odhodom v posteljo. Zdravilo Natrijev oksibat Kalceks je namenjeno uporabi z merilno brizgo za odmerjanje in z dvema 90 ml odmernima mericama z zaporkama, varnima za otroke. Vsak odmerjeni odmerek zdravila Natrijev oksibat Kalceks mora biti pred jemanjem odmerjen v merici in razredčen s 60 ml vode.

Ker hrana značilno zmanjša biološko uporabnost natrijevega oksibata, morajo bolniki jesti vsaj nekaj ur (2 – 3) preden vzamejo prvi odmerek zdravila Natrijev oksibat Kalceks tik pred spanjem. Bolniki morajo zdravilo jemati vedno ob enakem času glede na obroke hrane. Odmerek naj bolnik zaužije v roku 24 ur od časa priprave, v nasprotnem primeru naj odmerek zavrže.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Bolniki s hudo depresijo.

Pri bolnikih z zmanjšano aktivnostjo sukcinat-semialdehid-dehidrogenaze.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z opiodi ali barbiturati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Natrijev oksibat Kalceks lahko sproži respiratorno depresijo.

Respiratorna depresija in depresija centralnega živčnega sistema

Natrijev oksibat lahko sproži depresijo dihanja. Apnejo in respiratorno depresijo so opazili pri teščih, zdravih osebah po enkratnem vnosu 4,5 g (dvakratni priporočeni začetni odmerek). Bolnike je treba vprašati po znakih, povezanih z zaviranjem centralnega živčnega sistema ali dihanja. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z že obstoječimi boleznimi dihal. Zaradi povečanega tveganja za apnejo med spanjem se mora bolnike z ITM (BMI) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ med jemanjem natrijevega oksibata skrbno spremljati.

Približno 80 % bolnikov, ki so med kliničnimi preskušnji prejeli natrijev oksibat, je jemalo tudi stimulanse centralnega živčnega sistema. Ni znano, ali je to ponoči vplivalo na dihanje. Pred povečanjem odmerka natrijevega oksibata (glejte poglavje 4.2) se morajo zdravniki, ki predpisujejo

zdravilo, zavedati, da se sindrom apneje v spanju pojavi pri do 50 % bolnikov z narkolepsijo.

- *Benzodiazepini*
Zaradi možnosti povečanja tveganja za nastanek respiratorne depresije se je treba izogibati sočasni uporabi benzodiazepinov in natrijevega oksibata.
- *Alkohol in zaviralci centralnega živčnega sistema*
Pri sočasni uporabi alkohola ali katerega koli zaviralca centralnega živčnega sistema z natrijevim oksibatom se lahko okrepijo zaviralni učinki natrijevega oksibata na centralni živčni sistem. Bolnike je zato treba opozoriti na nevarnost uporabe alkohola skupaj z natrijevim oksibatom.
- *Zaviralci gama-hidroksibutirat (GHB) dehidrogenaze*
Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z valproatom ali drugimi zaviralci GHB dehidrogenaze je potrebna previdnost, saj so opazili farmakokinetične in farmakodinamične interakcije pri sočasni uporabi natrijevega oksibata in valproata (glejte poglavje 4.5). Če je sočasna uporaba upravičena, je treba prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2). Dodatno je treba skrbno spremljati bolnikov odziv in prenašanje ter odmerek ustrezno prilagoditi.
- *Topiramata*
Pri sočasni uporabi natrijevega oksibata s topiramatom so poročali o kliničnih opažanjih kome in povečanju plazemske koncentracije GHB. Bolnike je treba opozoriti na nevarnost uporabe topiramata skupaj z natrijevim oksibatom (glejte poglavje 4.5).

Možnost zlorabe in odvisnost

Natrijev oksibat, ki je natrijeva sol GHB, je učinkovina, ki zavira centralni živčni sistem in za katero je dobro znana možnost zlorabe. Pred zdravljenjem mora zdravnik ovrednotiti bolnikovo anamnezo ali dovzetnost za zlorabo zdravil. Take bolnike se mora redno spremljati in v primeru suma zlorabe zdravljenje z natrijevim oksibatom prekiniti.

O primerih odvisnosti so poročali pri prepovedani uporabi GHB v pogostih, ponavljajočih se odmerkih (18 do 250 g/dan), ki presegajo terapevtsko območje odmerkov. Čeprav ni jasnih dokazov o pojavi odvisnosti pri bolnikih, ki jemljejo natrijev oksibat v terapevtskih odmerkih, te možnosti ne moremo izključiti.

Bolniki s porfirijo

Uporaba natrijevega oksibata ni varna pri bolnikih s porfirijo, saj so študije na živalih ali v *in vitro* sistemih pokazale porfirogeni učinek zdravila.

Nevropsihiatrični dogodki

V času zdravljenja z natrijevim oksibatom se lahko pri bolnikih pojavi zmedenost, zato je v tem primeru potrebno v celoti ovrednotiti njihovo stanje in razmisliti o uvedbi ustreznih ukrepov za vsakega posameznika. Pojavijo se lahko tudi drugi nevropsihiatrični dogodki, vključno z anksioznostjo, psihozo, paranojo, halucinacijami in agitacijo. Če se pri bolnikih, ki se zdravijo z natrijevim oksibatom, pojavijo motnje mišljenja, vključno z mislimi, da bi storili nasilna dejanja (vključno škodovati drugim) in/ali nenormalno vedenje, je treba njihovo stanje natančno in takoj ovrednotiti.

Če se pri bolnikih, ki se zdravijo z natrijevim oksibatom, pojavi depresija, je treba njihovo stanje natančno in takoj ovrednotiti. Bolnike z depresijo in/ali s poskusom samomora v anamnezi je treba spremljati še posebej natančno zaradi možnosti pojava simptomov depresije v času jemanja natrijevega oksibata. Pri hudi depresiji je zdravilo Natrijev oksibat Kalceks kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem z natrijevim oksibatom pojavi inkontinenca seča ali blata, mora zdravnik, ki je predpisal zdravilo, razmisliti o dodatnih preiskavah, s katerimi bo izključil drugo etiologijo stanja.

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli natrijev oksibat, so poročali o hoji v spanju. Ni

jasno, ali so nekatere ali vse od teh epizod povezane s pravim somnambulizmom (parasomnija, ki se pojavi v času spanja NREM – *non-rapid eye movement sleep*) ali pa z drugo specifično boleznijo. Pri vsakem bolniku, ki hodi v spanju, je treba upoštevati tveganje za poškodbo ali samopoškodbo ter epizode hoje v spanju v celoti ovrednotiti in razmisliti o sprejetju ustreznih ukrepov.

Vnos natrija

To zdravilo vsebuje 0,41 g natrija na 2,25 g odmerka, kar ustreza 20 % priporočenega Svetovne zdravstvene organizacije za največji dnevni vnos natrija.

Najvišji dnevni odmerek tega izdelka ustreza 80% priporočenega največjega dnevnega vnosa SZO, ki ga priporoča SZO.

Zdravilo natrijev oksibat velja za zdravilo z veliko količino natrija. To je treba upoštevati zlasti pri tistih, ki so na dieti z malo soli.

Pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem, hipertenzijo ali ogroženim delovanjem ledvic je treba skrbno upoštevati priporočilo za zmanjšanje vnosa natrija (glejte poglavji 4.2 in 4.9).

Starejši

Izkušnje z uporabo natrijevega oksibata pri starejših bolnikih so zelo omejene, zato je potrebno starejše bolnike v času jemanja natrijevega oksibata skrbno spremljati zaradi možnih motenj v motoričnih in/ali kognitivnih funkcijah.

Bolniki z epilepsijo

Pri bolnikih, ki so se zdravili z natrijevim oksibatom, so opazili epileptične napade. Varnost in učinkovitost uporabe natrijevega oksibata pri bolnikih z epilepsijo nista bili ugotovljeni, zato njegova uporaba ni priporočljiva.

Povratno delovanje in odtegnitveni sindrom

Učinki ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom niso bili sistematično ovrednoteni v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Pri nekaterih bolnikih se lahko ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom spet začne pojavljati katapleksija in to z večjo pogostostjo, kar pa je lahko tudi posledica običajne spremenljivosti bolezni. Čeprav izkušnje iz kliničnih preskušanj z uporabo natrijevega oksibata v terapevtskih odmerkih pri bolnikih z narkolepsijo/katapleksijo niso dale jasnih dokazov o odtegnitvenem sindromu, so v redkih primerih po prekinitvi zdravljenja z GHB poročali o pojavu nespečnosti, glavobola, občutka tesnobe, omotičnosti, motenj spanja, zaspanosti, halucinacijah in psihotičnih motnjah.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri sočasni uporabi alkohola z natrijevim oksibatom se lahko okrepijo zaviralni učinki natrijevega oksibata na centralni živčni sistem. Bolnike je zato treba opozoriti na nevarnost uporabe alkoholnih pijač skupaj z natrijevim oksibatom.

Natrijevega oksibata se ne sme uporabljati skupaj s sedativno delujočimi hipnotiki ali drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema.

Sedativno delujoči hipnotiki

Pri zdravih odraslih v študijah medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku 2,25 g) in lorazepamom (v enkratnem odmerku 2 mg) in zolpidemijevim tartratom (v enkratnem odmerku 5 mg). Povečano zaspanost so opazili po sočasni uporabi natrijevega oksibata (2,25 g) in lorazepama (2 mg). Farmakodinamične interakcije z zolpidemom niso ocenili. Kadar se višje odmerke, do 9 g/dan natrijevega oksibata, kombinira z višjimi odmerki hipnotikov (znotraj razpona priporočenih odmerkov) se farmakodinamičnih interakcij povezanih s simptomi depresije centralnega živčnega sistema in/ali respiratorne depresije ne more izključiti (glejte poglavje 4.3).

Tramadol

Pri zdravih odraslih v študiji medsebojnega delovanja niso ugotovili nobene farmakokinetične/farmakodinamične interakcije med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku

2,25 g) in tramadolom (v enkratnem odmerku 100 mg). Kadar se višje odmerke, do 9 g/dan natrijevega oksibata, kombinira z višjimi odmerki opioidov (znotraj razpona priporočenih odmerkov) se farmakodinamičnih interakcij povezanih s simptomi depresije centralnega živčnega sistema in/ali respiratorne depresije ne more izključiti (glejte poglavje 4.3).

Antidepresivi

Pri zdravih odraslih v študijah medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku 2,25 g) in antidepresivi protriptilinijevega klorida (v enkratnem odmerku 10 mg) in duloksetina (60 mg v stanju dinamičnega ravnovesja). Ko so primerjali sam natrijev oksibat (2,25 g) in natrijev oksibat (2,25 g) skupaj z duloksetinom (60 mg v stanju dinamičnega ravnovesja) niso opazili nobenega dodatnega učinka na zaspanost. Za zdravljenje katapleksije se uporabljajo tudi antidepresivi. Možnosti aditivnega učinka antidepresivov in natrijevega oksibata ni mogoče izključiti. Pri sočasni uporabi natrijevega oksibata in tricikličnih antidepresivov je pogostnost neželenih učinkov povečana.

Modafinil

Pri zdravih odraslih v študiji medsebojnega delovanja niso ugotovili nobenih farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom (v enkratnem odmerku 4.5 g) in modafinilom (v enkratnem odmerku 200 mg). V kliničnih študijah narkolepsije je približno 80 % bolnikov prejemalo natrijev oksibat sočasno s stimulansom centralnega živčnega sistema. Ni znano ali je to vplivalo na dihanje ponoči.

Omeprazol

Sočasna uporaba z omeprazolom nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko natrijevega oksibata, zato odmerjanja natrijevega oksibata ni treba prilagoditi pri sočasni uporabi z zaviralci protonske črpalke.

Ibuprofen

Študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih odraslih niso pokazale farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom in ibuprofenom.

Diklofenak

Študije medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih odraslih niso pokazale farmakokinetičnih interakcij med natrijevim oksibatom in diklofenakom. Psihometrični testi so pokazali, da je sočasna uporaba natrijevega oksibata in diklofenaka pri zdravih prostovoljcih poslabšala pomanjkanje pozornosti, ki ga povzroči uporaba samo zdravila Natrijev oksibat Kalceks .

Zaviralci GHB dehidrogenaze

Ker se natrijev oksibat presnavlja z GHB dehidrogenazo, obstaja tveganje za medsebojno delovanje z zdravili, ki spodbujajo ali zavirajo ta encim (npr. valproat, fenitoin ali etosuksimid) (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba natrijevega oksibata (6 g na dan) in valproata (1250 mg na dan) je povzročila povečanje sistemske izpostavljenosti natrijevega oksibata za približno 25 %, brez signifikantne spremembe v C_{max} . Učinka na farmakokinetiko valproata niso opazili. Farmakodinamični učinki, vključno z motnjami v kognitivni funkciji in zaspanosti, so bili večji pri sočasni uporabi kot pri posamični uporabi katerega koli od obeh zdravila. Če je sočasna uporaba upravičena, je treba spremljati bolnikov odziv in prenašanje ter po potrebi prilagoditi odmerek (glejte poglavje 4.2).

Topiramat

Pri sočasni uporabi natrijevega oksibata s topiramatom ne smemo izključiti možnih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih interakcij, saj so poročali o kliničnih opažanjih kome in povečanju plazemske koncentracije GHB pri bolnikih, ki so jemali natrijev oksibat skupaj s topiramatom (poglavje 4.4).

In vitro študije na združenih humanih jetrnih mikrosomih kažejo, da natrijev oksibat ne zavira značilno aktivnosti humanih izoencimov (glejte poglavje 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale teratogenosti, v študijah na podganah in kuncih pa so opazili vpliv na smrtnost zarodkov (glejte poglavje 5.3).

Podatki dobljeni iz omejenega števila nosečnic, ki so bile izpostavljene natrijevemu oksibatu v prvem trimesečju nosečnosti nakazujejo na možnost povečanega tveganja spontanih splavov. Do danes ni na voljo nobenih drugih ustreznih epidemioloških podatkov. Omejeni podatki od bolnic v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti niso pri uporabi natrijevega oksibata pokazali nobenih malformacij ali toksičnosti za plod/novorojenčka.

Uporaba natrijevega oksibata v času nosečnosti ni priporočljiva.

Dojenje

Natrijev oksibat in/ali njegovi metaboliti se izločajo v materino mleko. Pri dojenčkih, katerih matere so bile izpostavljene natrijevemu oksibatu, so opazili spremembe vzorca spanja, ki so lahko skladne z učinki natrijevega oksibata na živčni sistem. Natrijev oksibat se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu natrijevega oksibata na plodnost ni. Študije na samcih in samicah podgan pri odmerkih do 1000 mg/kg/dan GHB niso pokazale neželenih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Natrijev oksibat ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vsaj 6 ur po aplikaciji natrijevega oksibata bolniki ne smejo izvajati aktivnosti, ki zahtevajo popolno mentalno budnost ali motorično koordinacijo, kot je upravljanje strojev ali vožnja. Kadar bolniki prvič začnejo z jemanjem natrijevega oksibata, morajo biti izjemno previdni pri vožnji avtomobila, upravljanju težkih strojev ali izvajanju drugih aktivnosti, ki bi lahko bile nevarne ali zahtevajo popolno mentalno budnost, dokler ne vedo, ali ima zdravilo nekaj vpliva na njih tudi naslednji dan.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so omotičnost, navzea in glavobol, ki se vsi pojavljajo pri 10 % do 20 % bolnikov. Najresnejši neželeni učinki so poskus samomora, psihoza, depresija dihanja in konvulzija.

Varnost in učinkovitost natrijevega oksibata za zdravljenje simptomov narkolepsije je bila ugotovljena v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih z vzporednimi skupinami pri bolnikih z narkolepsijo s katapleksijo, razen v enem preskušanju, kjer katapleksija ni bila pogoj za vključitev v študijo. Dve študiji faze 3 in ena študija faze 2 (dvojno slepe, z vzporednimi skupinami, nadzorovane s placebom) so bile izvedene za oceno indikacije natrijevega oksibata za fibromialgijo. Poleg tega so izvedli randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane, navzkrižne študije o medsebojnem delovanju zdravil z ibuprofenom, diklofenakom in valproatom pri zdravih osebah in so povzete v poglavju 4.5.

Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali v kliničnih študijah, obstajajo še neželeni učinki v okviru izkušenj po začetku trženja zdravila. Ni vedno mogoče zanesljivo oceniti pogostnosti njihove incidence pri obravnavani populaciji.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme. Ocena pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu glede na

njihovo resnost.

Infekcijske in parazitske bolezni

pogosti: nazofaringitis, sinusitis

Bolezni imunskega sistema

občasni: preobčutljivost

Presnovne in prehranske motnje

pogosti: anoreksija, zmanjšan apetit

neznana: dehidracija, povečan apetit

Psihiatrične motnje

pogosti: depresija, katapleksija, anksioznost, neobičajne sanje, stanje zmedenosti, dezorientiranost, nočne more, hoja v spanju, motnja spanja, nespečnost, srednja nespečnost, živčnost

občasni: poskus samomora, psihoza, paranoja, halucinacije, neobičajno mišljenje, agitacija, zgodnja nespečnost

neznana: razmišljanje o samomoru, morilske misli, agresivnost, evforično razpoloženje, s spanjem povezana motnja hranjenja, panični napad, manija/bipolarna motnja, blodnje, bruksizem, razdražljivost in povečan libido.

Bolezni živčevja

zelo pogosti: omotičnost, glavobol

pogosti: paraliza v spanju, somnolenca, tremor, motnje ravnotežja, motnje pozornosti, hipoestezija, parestezija, sedacija, disgevizija

občasni: mioklonus, amnezija, sindrom nemirnih nog

neznana: konvulzija, izguba zavesti, diskinezija

Očesne bolezni

pogosti: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: vrtoglavica

neznana: tinitus

Srčne bolezni

pogosti: palpitacije

Žilne bolezni

pogosti: hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

pogosti: dispneja, smrčanje, zamašitev nosu

neznana: depresija dihanja, apneja med spanjem

Bolezni prebavil

zelo pogosti: navzea (pogostnost navzee je večja pri ženskah kot pri moških)

pogosti: bruhanje, diareja, bolečina v zgornjem delu trebuha

občasni: inkontinenca blata

neznana: suha usta

Bolezni kože in podkožja

pogosti: hiperhidroza, izpuščaj

neznana: urtikarija, angioedem, seboreja

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgiya, mišični spazmi, bolečine v hrbtu

Bolezni sečil

pogosti: nočna enureza, inkontinenca urina

neznana: polakisurija/nujna potreba po uriniranju, nokturija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: astenija, utrujenost, občutek opitosti, periferni edem

Preiskave

pogosti: povišan krvni tlak, zmanjšanje telesne mase

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

pogosti: padec

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri nekaterih bolnikih se ob prekinitvi zdravljenja z natrijevim oksibatom lahko katapleksija začne pojavljati z večjo pogostnostjo, kar pa je lahko tudi posledica običajne spremenljivosti bolezni. Čeprav izkušnje iz kliničnih preskušanj z uporabo natrijevega oksibata v terapevtskih odmerkih pri bolnikih z narkolepsijo/katapleksijo niso dale jasnih dokazov o odtegnitvenem sindromu, so v redkih primerih po prekinitvi zdravljenja z GHB poročali o pojavu neželenih učinkov, kot so nespečnost, glavobol, občutek tesnobe, omotičnost, motnje spanja, somnolenca, halucinacije in psihotične motnje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Informacije o znakih in simptomih, povezanih s prevelikim odmerjanjem natrijevega oksibata, so omejene. Večina podatkov izvira iz prepovedane uporabe GHB. Natrijev oksibat je natrijeva sol GHB. Učinke, povezane z odtegnitvenim sindromom, so opazili pri odmerkih zunaj terapevtskega območja.

Simptomi

Pri bolnikih se pokažejo različne stopnje zožene zavesti, ki lahko hitro prehajajo med zmedenim, agitiranim bojevitim stanjem z ataksijo in komo. Opazimo lahko tudi bruhanje (tudi ob zmanjšani zavesti), diaforezo, glavobol in motnje v psihomotoričnih spretnostih. Poročali so tudi o zamegljenem vidu. Pri večjih odmerkih so opazili poglobljeno komo. Poročali so tudi o mioklonusu in toničnokloničnih konvulzijah. Na voljo so tudi poročila o kompromisu med hitrostjo in globino dihanja ter o življenje ogrožajoči depresiji dihanja, ki zahteva intubacijo in ventilacijo. Opazili so tudi CheyneStokesovo dihanje in apnejo. Nezavest lahko spremljata bradikardija in hipotermija, pa tudi mišična hipotonija z intaktnimi kitnimi refleksi. Bradikardija se odziva na intravensko aplikacijo atropina. Pri sočasni uporabi infuzije NaCl so poročali o primerih hipernatriemije z metabolično alkalozo.

Zdravljenje

Izpiranje želodca je lahko primerno, če sumimo na sočasno zaužitje drugih snovi. Zaradi bruhanja, ki se lahko pojavi v stanju motene zavesti, je potreben ustrezen položaj bolnika (levi lateralni ležeci

položaj) in zaščita prehodnosti dihalnih poti z intubacijo. Čeprav je lahko refleks bruhanja pri bolnikih v globoki komi odsoten, pa lahko tudi nezavestni bolniki postanejo agresivni pri intubaciji in je treba razmisliti o hitri zaporedni indukciji (brez uporabe sedativa).

Pri uporabi flumazenila ni pričakovati reverzibilnosti zaviralnih učinkov natrijevega oksibata na centralni živčni sistem. Dokazi za priporočilo uporabe naloksona pri zdravljenju prevelikega odmerjanja GHB niso zadostni. Pri prevelikem odmerjanju natrijevega oksibata niso preučevali uporabe hemodialize in drugih oblik odstranjevanja zdravila zunaj telesa, vendar zaradi hitre presnove natrijevega oksibata ti ukrepi niso upravičeni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX04.

Natrijev oksibat je zaviralec centralnega živčnega sistema, ki zmanjša prekomerno dnevno zaspanost in katapleksijo pri bolnikih z narkolepsijo ter spremeni arhitekturo spanja tako, da zmanjša prekinitev nočnega spanja. Natančen mehanizem, preko katerega natrijev oksibat doseže učinek, ni znan, menijo pa, da natrijev oksibat deluje preko pospeševanja počasnih (delta) valov spanja in ojačenja spanja ponoči. Natrijev oksibat, apliciran pred nočnim spanjem, podaljša fazi spanja 3 in 4 ter poveča latenco spanja, medtem ko zmanjša pogostnost pojavljanja faze REM ob začetku spanja (SOREMP - *sleep onset REM period*). Vpleteni so lahko tudi drugi mehanizmi, ki jih bo potrebno še pojasniti. Na podlagi baze podatkov iz kliničnih preskušanj je več kot 80 % bolnikov sočasno jemalo stimulanse.

Učinkovitost natrijevega oksibata za zdravljenje simptomov narkolepsije je bila dokazana v štirih multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih preskušanjih v vzporednih skupinah (1., 2., 3. in 4. preskušanje) pri bolnikih z narkolepsijo s katapleksijo, razen pri 2. preskušanju, kjer katapleksija ni bila pogoj za vključitev v študijo. Sočasna uporaba stimulansov je bila dovoljena v vseh preskušanjih (razen v aktivni fazi zdravljenja pri 2. preskušanju); antidepresivi so bili ukinjeni pred aktivnim zdravljenjem v vseh preskušanjih, razen v 2. preskušanju. V vsakem preskušanju je bil dnevni odmerek razdeljen v dva enaka odmerka. Prvi odmerek so bolniki vsako noč vzeli tik pred spanjem, drugega pa 2,5 do 4 ure kasneje.

Preglednica 1 Pregled izvedenih kliničnih preskušanj z uporabo natrijevega oksibata za zdravljenje narkolepsije

Preskušanje	Primarna učinkovitost	Število preiskovance v	Sekundarna učinkovitost	Trajanje	Aktivno zdravljenje in odmerek (g/dan)
1. preskušanje	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/arhitektura spanja/ katapleksija/ dremeži/FOSQ	8 tednov	Natrijev oksibat 4,5 – 9
2. preskušanje	EDS (MWT)	231	Arhitektura spanja/ ESS/CGIc/dremeži	8 tednov	Natrijev oksibat 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
3. preskušanje	katapleksija	136	EDS (ESS)/CGIc/ dremeži	4 tednov	Natrijev oksibat 3 – 9
4. preskušanje	katapleksija	55	Nič	4 tednov	Natrijev oksibat 3 – 9

EDS – čezmerna dnevna zaspanost (*Excessive Daytime Sleepiness*); ESS – Epworthova lestvica zaspanosti (*Epworth Sleepiness Scale*); MWT – preskus budnosti; dremeži – število nenačrtovanih dremežev čez dan (*Maintenance of Wakefulness Test*); CGIc – celostni klinični odziv (*Clinical Global Impression of Change*); FOSQ – reprezentativni rezultati vprašalnika o spanju (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*)

Prvo preskušanje je vključevalo 246 bolnikov z 1-tedenskim titracijskim obdobjem. Primarno merilo učinkovitosti so bile spremembe v pretirani dnevni zaspanosti, ki so bile izmerjene z Epworthovo lestvico zaspanosti (ESS - *Epworth Sleepiness Scale*), in sprememba celotne resnosti bolnikovih simptomov narkolepsije, ki jo je preiskovalec ocenil z uporabo lestvice celostnega kliničnega odziva (CGI-c - *Clinical Global Impression of Change*).

Preglednica 2 Pregled ESS pri 1. preskušanju

Epworthova lestvica zaspanosti (ESS; območje 0-24)				
odmerek [g/dan (št)]	začetno stanje	končno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	Sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost p)
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

Preglednica 3 Pregled CGI-c pri 1. preskušanju

Celostni klinični odziv (CGI-c)		
odmerek [g/dan (št)]	Bolniki z odzivom* število (%)	sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost p)
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

* Podatke CGI-c (*Clinical Global Impression of Change*) so analizirali z določanjem bolnikov z odzivom, to so tisti, ki se jim je stanje zelo veliko ali veliko izboljšalo.

V 2. preskušanju so primerjali učinke peroralne uporabe natrijevega oksibata, modafinila in natrijevega oksibata + modafinila s placebom pri zdravljenju dnevne zaspanosti zaradi narkolepsije. Med 8-tedenskim dvojno slepim preskušanjem so bolniki jemali modafinil ali placebo v ekvivalentnem odmerku. Ekvivaletni odmerek natrijevega oksibata ali placeba je bil prve 4 tedne 6 g/dan, nadaljnje 4 tedne pa so ga povečali na 9 g/dan. Primarno merilo učinkovitosti je bila čezmerna dnevna zaspanost, ki je bila izmerjena z objektivnim odzivom pri preskusu budnosti (MWT - *Maintenance of Wakefulness Test*).

Preglednica 4 Pregled MWT pri 2. preskušanju

2. PRESKUŠANJE				
odmerek	začetno stanje	končno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	končno stanje v primerjavi s placebom
placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
natrijev oksibat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
natrijev oksibat + modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

V 3. preskušanje je bilo vključenih 136 bolnikov z narkolepsijo, ki so imeli na začetku zmerno do hudo katapleksijo (mediana je bila 21 napadov katapleksije na teden). Primarno merilo učinkovitosti je

bila pri tem preskušanju pogostnost kataplektičnih napadov.

Preglednica 5 Pregled rezultatov pri 3. preskušanju

odmerek	število preiskovancev	kataplektični napadi		
		začetno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost p)
3. preskušanje				
		mediana napadi/teden		
placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dan	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dan	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dan	33	23,5	-16	0,0008

V 4. preskušanju je bilo vključenih 55 bolnikov z narkolepsijo, ki so v odprti študiji že prej 7 do 44 mesecev prejeli natrijev oksibat. Bolniki so randomizirano nadaljevali zdravljenje z natrijevim oksibatom v enakem odmerku ali s placebom. Četrto preskušanje je bilo specifično namenjeno oceni nadaljnje učinkovitosti natrijevega oksibata pri dolgotrajnem zdravljenju. Primarno merilo učinkovitosti je bila pri tem preskušanju pogostnost kataplektičnih napadov.

Preglednica 6 Pregled rezultatov pri 4. preskušanju

obravnavana skupina	število preiskovancev	kataplektični napadi		
		začetno stanje	mediana spremembe glede na začetno stanje	sprememba glede na začetno stanje v primerjavi s placebom (vrednost p)
preskušanje 4				
		mediana napadi/dva tedna		
placebo	29	4,0	21,0	-
natrijev oksibat	26	1,9	0	p < 0.001

V 4. preskušanju je bil odgovor številčno podoben pri bolnikih, ki so jemali odmerke 6 do 9 g/dan, pri odmerkih, manjših od 6 g/dan, pa pri bolnikih niso opazili učinka.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Natrijev oksibat se po peroralnem jemanju hitro in skoraj popolnoma absorbira; absorpcija je po obroku z veliko vsebnostjo maščob zakasnjena in zmanjšana. Izloča se v največji meri s pomočjo presnove, biološka razpolovna doba je 0,5 do 1 ure. Farmakokinetika je nelinearna; površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) v odvisnosti od časa se po podvojitvi odmerka iz 4,5 g na 9 g poveča za 3,8-krat. Pri ponavljajočih se odmerkih se farmakokinetika ne spremeni.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se natrijev oksibat hitro absorbira z absolutno biološko uporabnostjo okoli 88 %. Po peroralni aplikaciji odmerka 9 g, razdeljenega na dva enaka odmerka, ki ju bolnik prejme v razmiku 4 ur, je bila povprečna največja plazemska koncentracija pri prvem maksimumu 78 µg/ml, pri drugem pa 142 µg/ml. V osmih farmakokinetičnih študijah je bil povprečni čas za doseg največje plazemske koncentracije (T_{max}) med 0,5 ure in 2 urama. Po peroralnem jemanju se plazemske koncentracije natrijevega oksibata povečajo več kot le sorazmerno glede na odmerek. Enkratnih odmerkov večjih od 4,5 g niso preučevali. Pri dajanju natrijevega oksibata takoj po obroku z veliko vsebnostjo maščob je prišlo do zakasnjene absorpcije (povprečen T_{max} se je podaljšal iz 0,75 ure na 2,0 uri) ter do zmanjšanja največje plazemske koncentracije (C_{max}) za 58 % (povprečna vrednost) in

sistemske izpostavljenosti zdravila (AUC) za 37 %.

Porazdelitev

Natrijev oksibat je hidrofilna spojina s povprečnim navideznim volumnom porazdelitve 190-384 ml/kg. V območju koncentracij natrijevega oksibata med 3 in 300 µg/ml ga je manj kot 1 % vezanega na plazemske beljakovine.

Biotransformacija

Študije na živalih so pokazale, da je presnova glavna pot izločanja natrijevega oksibata, kjer v ciklusu trikarboksilnih kislin (Krebsov ciklus) nastajata ogljikov dioksid in voda, ki sekundarno nastajata tudi z β-oksidacijo. Primarna pot vključuje citosolni z NADP⁺ povezan encim, dehidrogenazo GHB, ki katalizira pretvorbo natrijevega oksibata v sukcinat-semialdehid, ki se nato biotransformira v jantarno kislino z encimom sukcinat-semialdehid-dehidrogenaza. Jantarna kislina vstopa v Krebsov ciklus, kjer se presnavlja do ogljikovega dioksida in vode. Drugi mitohondrijski oksidoreduktazni encim transhidrogenaza prav tako katalizira pretvorbo sukcinat-semialdehida ob prisotnosti α-ketoglutarata. Alternativna pot biotransformacije vključuje β-oksidacijo preko 3,4-dihidroksibutirata do acetyl-CoA, ki prav tako vstopa v ciklus trikarboksilnih kislin, kjer nastajata ogljikov dioksid in voda. Aktivnih presnovkov niso zaznali.

In vitro študije z združenimi humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da natrijev oksibat v koncentracijah do 3 mM (378 µg/ml) ne zavira značilno aktivnosti humanih izoencimov CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A. Te koncentracije so bistveno večje kot koncentracije, dosežene pri terapevtskih odmerkih.

Izločanje

Očistek natrijevega oksibata je skoraj v celoti posledica biotransformacije do ogljikovega dioksida, ki se izloča z izdihanimi zrakom. V povprečju se manj kot 5 % nespremenjenega zdravila pri ljudeh izloči s sečem v 6 do 8 urah po odmerku. Izločanje z blatom je zanemarljivo.

Starejši

Pri omejenem številu bolnikov, starejših od 65 let, se farmakokinetika natrijevega oksibata v primerjavi s farmakokinetiko pri bolnikih, mlajših od 65 let, ni razlikovala.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike natrijevega oksibata pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, niso preučevali.

Ledvična okvara

Ker ledvice nimajo pomembne vloge pri izločanju natrijevega oksibata, farmakokinetična študija pri bolnikih z ledvično disfunkcijo ni bila izvedena. Ni pričakovati, da bi imelo delovanje ledvic vpliv na farmakokinetiko natrijevega oksibata.

Jetrna okvara

Natrijev oksibat je potrjen izraziti presistemi (prvi prehod preko jeter) presnovi. Po enkratnem peroralnem odmerku 25 mg/kg so vrednosti AUC pri bolnikih s cirozo dvakrat večje, navidezni peroralni očistek pa se zmanjša z 9,1 pri zdravih preiskovancih na 4,5 ml/min/kg pri razredu A (bolniki brez ascitesa) in na 4,1 ml/min/kg pri razredu C (bolniki z ascitesom). Biološka razpolovna doba izločanja je bila značilno daljša pri bolnikih iz razreda C in A kot pri preiskovancih iz kontrolne skupine (srednja vrednost $t_{1/2}$ 59 in 32 proti 22 minutam). Začetni odmerek je potrebno prepoloviti pri vseh bolnikih z jetrno okvaro, odziv pri povečanju odmerka pa skrbno spremljati (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Vpliva rase na presnovo natrijevega oksibata niso ovrednotili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri dajanju ponavljajočih se odmerkov natrijevega oksibata podganam (90 dni in 26 tednov) in psom (52 tednov) niso odkrili nobenih pomembnih dejstev na področju klinične kemije ter mikro- in

makropatologije. Klinični znaki, povezani z zdravljenjem, so bili povezani predvsem s sedacijo, zmanjšanim uživanjem hrane in sekundarnimi spremembami telesne mase, spremembami pri pridobivanju telesne mase ter s spremembami mase organov. Stopnja izpostavljenosti, pri kateri ni bilo opaziti učinka, je bila pri podgani in psu manjša (~50 %) kot pri ljudeh. V *in vitro* in *in vivo* analizah natrijev oksibat ni bil mutagen in klastogen.

Gamabutirolakton (GBL), predzdravilo GHB, so preizkušali pri izpostavljenostih, ki so podobne pričakovanim izpostavljenostim pri človeku (1,21–1,64-krat). V nacionalnem programu toksičnosti (NTP – *National Toxicology Program*) so ga klasificirali kot nekancerogenega pri podganah ter kot nezanesljivo kancerogenega pri miših, kjer se je rahlo povečala pogostnost feokromocitoma, kar pa je bilo zaradi velike smrtnosti v skupini z velikimi odmerki težko interpretirati. Pri študijah kancerogenosti pri podganah niso ob uporabi oksibata našli nobenih z zdravilom povezanih tumorjev.

GHB ni imel vpliva na parjenje, splošno plodnost ali parametre semena ter ni povzročal toksičnosti za zarodek in plod pri podganah, izpostavljenih odmerkom do 1000 mg/kg/dan (1,64-kratnik izpostavljenosti pri človeku, izračunan glede na živali, ki niso breje). V času laktacije je bila pri živalih F1, ki so prejemale velike odmerke, povečana perinatalna smrtnost, srednja vrednost mase mladičev pa zmanjšana. Povezanosti omenjenih učinkov na razvoj s toksičnostjo zdravila za samice niso mogli ugotoviti. Pri kuncih so opazili majhno toksičnost zdravila za zarodek.

Študije razlikovanja zdravil so pokazale, da GHB povzroči edinstven stimulus, ki je različen od drugih, čeprav je v nekaterih pogledih podoben tistim, ki jih povzročajo alkohol, morfin in določena gabamimetično delujoča zdravila. Študije samoaplikacije pri podganah, miših in opicah so dale nasprotnoče si rezultate, medtem ko so lahko toleranco na GHB in navzkrižno toleranco z alkoholom in baklofenom pri glodalcih jasno pokazali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jabolčna kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: 40 dni.

Po redčenju v odmernih mericah je treba zdravilo porabiti v 24 urah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za shranjevanje zdravila po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

Za shranjevanje zdravila po redčenju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

180 ml raztopine v 200 ml jantarni PET plastenki, ki je zaprta z za otroke varno zaporko iz polipropilena/HDPE z notranjim plaščem na spodnji strani.

Vsaka škatla vsebuje eno plastenko, adapter za steklenico iz LDPE, ki se pritisne v plastenko, merilno brizgo za odmerjanje iz polipropilena/HDPE (merilno za odmerjanje od 1,5 g do 4,5 g), dve odmerni

merici polipropilena z vijačno zaporko iz HDPE.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02639/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. 10. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 2. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 12. 2023