

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Sodium oxybate Kalceks 500 mg/ml perorálny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 500 mg oxybátu sodného.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá dávka 2,25 g obsahuje 0,41 g sodíka (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry až mierne opaleskujúci bezfarebný až žltkastý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba narkolepsie s kataplexiou u dospelých pacientov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a udržiavať pod vedením lekára so skúsenosťou s liečbou porúch spánku.

#### Dávkovanie

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

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

#### Vysadenie liečby

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

### *Starší pacienti*

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

### *Porucha funkcie pečene*

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

### *Porucha funkcie obličiek*

U všetkých pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má vziať do úvahy odporúčanie na zníženie príjmu sodíka (pozri časť 4.4).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť oxybátu sodného u detí a dospelých vo veku 0-18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Oxybát sodný sa užíva perorálne pred uľahnutím na lôžko a druhá dávka s odstupom 2,5 až 4 hodín. Odporúča sa pripraviť obe dávky oxybátu sodného v rovnakom čase pred odchodom do postele. Sodium oxybate Kalceks sa na použitie dodáva s kalibrovanou dávkovacou pipetou a s dvoma 90 ml dávkovacími pohármi s detským bezpečnostným uzáverom. Každá odmeraná dávka lieku Sodium oxybate Kalceks sa musí pred požitím pripraviť do dávkovacieho pohára a zriediť so 60 ml vody. Keďže jedlo významne znižuje biologickú dostupnosť oxybátu sodného, pacienti majú jesť najmenej niekoľko hodín (2-3) pred užitím prvej dávky lieku pred spaním. Pacienti majú vždy dodržiavať rovnaký čas odstupeu užitia dávky lieku od jedla. Dávky lieku sa majú použiť do 24 hodín po príprave (pozri časť 6.3), inak sa majú zlikvidovať.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

Pacienti s veľkou depresívnou poruchou.

Pacienti s deficienciou sukcinátsemialdehyddehydrogenázy.

Pacienti liečení opiátmi alebo barbiturátmi.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

<b>Sodium oxybate Kalceks má potenciál spôsobiť útlm dýchania.</b>
--

### Respiračná a CNS depresia

Oxybát sodný má tiež potenciál vyvolať útlm dýchania. U zdravého dobrovoľníka bolo po jednorazovom užití 4,5 g nalačno (dvojnásobok odporúčenej začiatkovej dávky) pozorované apnoe a útlm dýchania. Lekár sa má pacientov pýtať na prípadné prejavy útlmu centrálného nervového systému (CNS) alebo dýchania. Osobitná opatrnosť sa má venovať pacientom s existujúcou poruchou dýchania. Pacienti s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> sa majú pri užívaní oxybátu sodného starostlivo sledovať z dôvodu vyššieho rizika spánkového apnoe.

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

- *Benzodiazepíny*

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

- *Alkohol a lieky s tlmivým účinkom na CNS*

Kombinované používanie alkoholu alebo akýchkoľvek liekov s tlmivým účinkom na CNS s oxybátom sodným môže mať za následok zosilnenie tlmivých účinkov oxybátu sodného na CNS, rovnako ako aj zvýšené riziko respiračnej depresie. Preto je potrebné upozorniť pacientov, aby spolu s oxybátom sodným nepoživali alkohol.

- *Gama-hydroxybutyrát (GHB) inhibítory dehydrogenázy*

Opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne valproátom alebo inými inhibítormi GHB dehydrogenázy, pretože pri podávaní oxybátu sodného súbežne s valproátom sa pozorovali farmakokinetické a farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5). Ak je súbežné používanie odôvodnené, je potrebné zvážiť úpravu dávky. Navyše sa má starostlivo sledovať odpoveď pacienta na liečbu a jej znášanlivosť a podľa toho sa má upraviť dávka.

- *Topiramát*

Existuje klinický nález (klinické nálezy) kómy a zvýšenej plazmatickej koncentrácie GHB po súbežnom podaní oxybátu sodného s topiramátom. Preto treba pacientov varovať, aby neužívali topiramát spolu s oxybátom sodným (pozri časť 4.5).

### Potenciál zneužívania a závislosti

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

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

### Pacienti s porfýriou

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

### Neuropsychiatrické príhody

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

Vznik depresie u pacientov liečených oxybátom sodným si vyžaduje starostlivé a okamžité zhodnotenie. Pacienti s depresívnou poruchou v predchádzajúcej anamnéze a/alebo pokusom o samovraždu sa pri užívaní oxybátu sodného majú mimoriadne starostlivo monitorovať z dôvodu vzniku depresívnych symptómov. Pri epizóde veľkej depresie je používanie oxybátu sodného kontraindikované (pozri časť 4.3).

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

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

### Príjem sodíka

Tento liek obsahuje 0,41 g sodíka v jednej dávke 2,25 g. To zodpovedá 20 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka podľa WHO.

Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 80 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka podľa WHO.

Sodium oxybate Kalceks sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. Toto sa má brať do úvahy najmä u osôb s diétou s nízkym obsahom soli.

Pri liečbe pacientov so srdcovým zlyhaním, hypertenziou alebo zníženou funkciou obličiek sa má starostlivo zväziť odporúčanie na zníženie príjmu sodíka (pozri časti 4.2 a 4.9).

#### Starší pacienti

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

#### Pacienti s epilepsiou

U pacientov liečených oxybátom sodným boli pozorované záchvaty. U pacientov s epilepsiou nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť oxybátu sodného, preto sa jeho použitie neodporúča.

#### Rebound fenomén a syndróm z vysadenia

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Kombinované použitie alkoholu s oxybátom sodným môže viesť k zosilneniu tlmivých účinkov oxybátu sodného na centrálny nervový systém (CNS). Je potrebné upozorniť pacientov, aby v kombinácii s oxybátom sodným nepoživali žiadne alkoholické nápoje.

Oxybát sodný sa nemá používať v kombinácii so sedatívnymi hypnotikami alebo inými liekmi s tlmivým účinkom na CNS.

#### *Sedatívne hypnotiká*

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

#### *Tramadol*

Lieková interakčná štúdia u zdravých dospelých s oxybátom sodným (jednorazová dávka 2,25 g) a tramadolom (jednorazová dávka 100 mg) nepreukázala žiadnu farmakokinetickú/farmakodynamickú interakciu. Keď sa kombinujú vyššie dávky až do 9 g/deň oxybátu sodného s vyššími dávkami opioidov (v rámci odporúčaného rozsahu dávok), nie je možné vylúčiť farmakodynamické interakcie sprevádzané symptómami depresie CNS a/alebo depresiou dýchania (pozri časť 4.3).

#### *Antidepresíva*

Liekové interakčné štúdie u zdravých dospelých nepreukázali žiadne farmakokinetické interakcie medzi oxybátom sodným (jednorazová dávka 2,25 g) a antidepresívami protriptylínhydrochloridom

(jednorazová dávka 10 mg) a duloxetínom (60 mg v rovnovážnom stave). Pri porovnávaní jednorazových dávok samotného oxybátu sodného (2,25 g) a oxybátu sodného (2,25 g) v kombinácii s duloxetínom (60 mg v rovnovážnom stave) sa nepozoroval žiadny ďalší vplyv na ospalosť. Antidepresíva sa používali na liečbu kataplexie. Možný prídavný efekt antidepresív a oxybátu sodného nemožno vylúčiť. Pomer nežiaducich reakcií sa zvýšil, keď sa oxybát sodný podával súbežne s tricyklickými antidepresívami.

#### *Modafinil*

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

#### *Omeprazol*

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

#### *Ibuprofén*

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

#### *Diklofenak*

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

#### *Inhibitory GHB dehydrogenázy*

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

Súbežné podávanie oxybátu sodného (6 g denne) s valproátom (1250 mg denne) malo za následok zvýšenie systémovej expozície oxybátu sodného približne o 25 % a nespôsobilo žiadnu významnú zmenu  $C_{max}$ . Žiadny vplyv na farmakokinetiku valproátu sa nepozoroval. Výsledné farmakodynamické účinky, vrátane zvýšenej poruchy kognitívnej funkcie a ospalosti, boli silnejšie pri súbežnom podávaní ako pri jednotlivých liekoch podávaných samostatne. Ak je súbežné podávanie odôvodnené, je potrebné starostlivo sledovať odpoveď pacienta na liečbu a jej znášanlivosť, a v prípade potreby podľa toho upraviť dávky.

#### *Topiramát*

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

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden dôkaz teratogenity, ale v štúdiách na potkanoch aj králikoch sa pozorovala embryoletalita (pozri časť 5.3).

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

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vplyve oxybátu sodného na fertilitu. Štúdie u samcov a samíc potkanov s dávkami GHB až do 1000 mg/kg/deň nepreukázali žiadny dôkaz o nežiaducich účinkoch na fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Oxybát sodný má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Minimálne 6 hodín po užití oxybátu sodného nesmú pacienti vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú úplnú duševnú bdelosť alebo motorickú koordináciu, ako je obsluha strojov alebo vedenie vozidiel. Keď pacienti po prvýkrát začínajú užívať oxybát sodný, majú byť mimoriadne opatrní pri vedení vozidla, obsluhu ťažkých strojov alebo výkone akýchkoľvek iných úloh, ktoré môžu byť nebezpečné alebo si vyžadujú úplnú duševnú bdelosť, pokiaľ nebudú vedieť, či tento liek nebude mať na nich určitý pretrvávajúci účinok na nasledujúci deň.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrnný bezpečnostný profil

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

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

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

#### Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

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

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



### Infekcie a nákazy

*Časté:* nazofaryngitída, sinusitída

### Poruchy imunitného systému

*Menej časté:* precitlivenosť

### Poruchy metabolizmu a výživy

*Časté:* anorexia, znížená chuť do jedla

*Neznáme:* dehydratácia, zvýšená chuť do jedla

### Psychické poruchy

*Časté:* depresia, kataplexia, úzkosť, abnormálne sny, stav zmätenosti, dezorientácia, nočné mory, somnambulizmus, porucha spánku, insomnie, insomnie v priebehu noci, nervozita

*Menej časté:* pokus o samovraždu, psychóza, paranoja, halucinácie, abnormálne myslenie, agitovanosť, počiatková insomnie

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

### Poruchy nervového systému

*Veľmi časté:* závrat, bolesť hlavy

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

*Menej časté:* myoklónia, amnézia, syndróm nepokojných nôh

*Neznáme:* kŕč, strata vedomia, dyskinéza

### Poruchy oka

*Časté:* rozmazané videnie

### Porucha ucha a labyrintu

*Časté:* vertigo

*Neznáme:* tinitus

### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

*Časté:* palpitácie

### Poruchy ciev

*Časté:* hypertenzia

### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

*Časté:* dyspnoe, chrápanie, nazálna kongescia

*Neznáme:* respiračná depresia, spánkové apnoe

### Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

*Časté:* vracanie, hnačka, bolesť v hornej časti brucha

*Menej časté:* inkontinencia stolice

*Neznáme:* sucho v ústach

### Poruchy kože a podkožného tkaniva

*Časté:* hyperhidróza, vyrážka

*Neznáme:* urtikária, angioedém, seborea

### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

*Časté:* artralgia, svalové spazmy, bolesť chrbta

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: nočné pomočovanie, inkontinencia moču  
Neznáme: polakizúria/nutkanie na močenie, noktúria

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: asténia, únava, pocit opitosti, periférny opuch

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: zvýšený krvný tlak, znížená telesná hmotnosť

#### Úrazy, otravy, komplikácie liečebného postupu

Časté: pád

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

### **4.9 Predávkovanie**

Informácie o prejavoch a príznakoch spojených s predávkovaním oxybátom sodným sú obmedzené. Väčšina údajov pochádza z nepovoleného používania GHB. Oxybát sodný je sodná soľ GHB. Príhody súvisiace so syndrómom z vysadenia sa pozorovali mimo terapeutického rozmedzia.

#### Symptómy

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

#### Liečba

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

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



predávkovaní oxybátom sodným sa neštudovalo. Vzhľadom na rýchly metabolizmus oxybátu sodného nie sú však tieto opatrenia odôvodnené.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

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

**Tabuľka 1 Súhrn klinických štúdií uskutočnených s oxybátom sodným v liečbe narkolepsie**

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

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

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

**Tabuľka 2 Súhrn výsledkov ESS v štúdiu 1**

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

Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	<0,001

**Tabuľka 3 Súhrn výsledkov CGI-c v štúdiu 1**

Celkový klinický dojem zmeny (CGI-c)		
Skupina s dávkou [g/deň (n)]	Respondenti* n (%)	Zmena oproti počiatočnému stavu v porovnaní s placebom (p-hodnota)
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	< 0,001
9 (55)	30 (54,4)	< 0,001

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

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

**Tabuľka 4 Súhrn výsledkov MWT v štúdiu 2**

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

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

**Tabuľka 5 Súhrn výsledkov v štúdiu 3**

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

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

**Tabuľka 6 Súhrn výsledkov v štúdii 4**

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpcia

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

### Distribúcia

Oxybát sodný je hydrofilná zlúčenina so zdanlivým distribučným objemom v priemere 190-384 ml/kg. Pri koncentráciách oxybátu sodného v rozmedzí od 3 do 300 µg/ml sa menej ako 1 % viaže na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Štúdie na zvieratách ukazujú, že metabolizmus je hlavnou eliminačnou dráhou pre oxybát sodný, ktorý prostredníctvom cyklu trikarboxylových kyselín (Krebsov cyklus) a sekundárne  $\beta$ -oxidáciou tvorí oxid uhličitý a vodu. V primárnej dráhe je obsiahnutý cytozólový enzým spojený s NADP<sup>+</sup>, GHB (gamma-hydroxybutyrát) dehydrogenáza, ktorý katalyzuje premenu oxybátu sodného na sukcinátsemialdehyd, ktorý sa potom biotransformáciou premení na kyselinu jantárovú pomocou enzýmu sukcinátsemialdehyddehydrogenáza. Kyselina jantárová vstupuje do Krebsovho cyklu a metabolizuje sa na oxid uhličitý a vodu. Druhý mitochondriálny oxidoreduktázový enzým, transhydrogenáza, tiež katalyzuje premenu na sukcinátsemialdehyd v prítomnosti  $\alpha$ -ketoglutarátu. Alternatívna biotransformačná dráha zahŕňa  $\beta$ -oxidáciu cestou 3,4-dihydroxybutyrátu na acetyl-CoA, ktorý tiež

vstupuje do cyklu kyseliny citrónovej, čo vedie k tvorbe oxidu uhličitého a vody. Nebol identifikovaný žiadny aktívny metabolit.

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

#### Eliminácia

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

#### Starší pacienti

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

#### Pediatrická populácia

Farmakokinetika oxybátu sodného u pediatrických pacientov do 18 rokov sa neštudovala.

#### Porucha funkcie obličiek

Obličky nemajú vo vylučovaní oxybátu sodného významnú úlohu, nepredpokladá sa žiadny vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku oxybátu sodného.

#### Porucha funkcie pečene

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

#### Rasa

Vplyv rasy na metabolizmus oxybátu sodného sa neskúmal.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

GHB nemal žiaden efekt na párenie, všeobecnú fertilitu alebo parametre spermií a nespôsobil embryo-fetálnu toxicitu u potkanov exponovaných dávkam GHB až 1000 mg/kg/deň (1,64násobok expozície u človeka kalkulovanej pre zvieratá, ktoré nie sú gravidné). Perinatálna mortalita bola zvýšená a priemerná hmotnosť mláďat bola znížená počas periódy laktácie u vysoko dávkovaných F<sub>1</sub>

zvierat. Súvislosť týchto vývojových defektov s maternálnou toxicitou sa nemohla stanoviť. U králikov sa pozorovala mierna fetotoxicita.

Liekové diskriminačné štúdie ukázali, že GHB produkuje špecifický diskriminačný stimulus, ktorý je v niektorých ohľadoch podobný ako pri alkohole, morfine a niektorých GABA-mimetikách. Štúdie samoužívania u potkanov, myši a opíc viedli k sporným výsledkom, pričom tolerancia GHB ako aj skrížená tolerancia s alkoholom a baklofénom boli jasne preukázané u hlodavcov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Kyselina jablčná (na úpravu pH)  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Čistená voda

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov  
Po prvom otvorení: 90 dní.  
Po nariadení v dávkovacích pohároch sa má liek použiť do 24 hodín.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

180 ml roztoku v 200 ml PET fľaši jantárovej farby, ktorá je uzatvorená detským bezpečnostným a neporušenosť obalu garantujúcim uzáverom z polypropylénu/HDPE s vnútornou vložkou z polespanu.  
Každá papierová škatuľka obsahuje jednu fľašu, zatlačovací adaptér do fľaše z LDPE, kalibrovanú dávkovaciu pipetu (pre dávkovanie od 1,5 g do 4,5 g) z polypropylénu/polyetylénu, dva polypropylénové dávkovacie poháre s HDPE detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

06/0374/19-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27.12.2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024