

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хугем 500 mg/ml перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml разтвор съдържа 500 mg натриев оксибат (sodium oxybate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Пероралният разтвор е бистър до леко опалесцентен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на нарколепсия с катаплексия при възрастни, юноши и деца от 7-годишна възраст нагоре.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде назначено и провеждано под ръководството на лекар, с опит в лечението на нарколепсия. Лекарите трябва да се придържат стриктно към противопоказанията, предупрежденията и предпазните мерки.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната начална доза е 4,5 g на ден натриев оксибат разделена на две равни дози от 2,25 g/доза. Дозата трябва да бъде титрирана до получаването на ефективна доза въз основа на ефикасността и поносимостта (вж. точка 4.4) до максимум 9 g на ден, разделена на две равни дози от 4,5 g/доза чрез повишаване или понижаване на дозата от порядъка на 1,5 g на ден (например 0,75 g/доза). Препоръчва се период от минимум една до две седмици между отделните повишавания на дозата. Дозата от 9 g на ден не трябва да бъде превишавана поради възможността за поява на тежки симптоми при дози от 18 g на ден или повече (вж. точка 4.4).

Единични дози от 4,5 g не трябва да бъдат прилагани, освен ако пациентът не е преминал предварително титриране до достигане на тази доза.

Ако едновременно се използват натриев оксибат и валпроат (вж. точка 4.5), се препоръчва намаляване на дозата на натриев оксибат с 20%. Препоръчителната начална доза за натриев оксибат, когато се използва едновременно с валпроат, е 3,6 g на ден, приеман перорално на две равно разделени дози от приблизително 1,8 g. Ако едновременната употреба е обоснована, трябва да се наблюдава отговорът на пациента и поносимостта, като дозата трябва да бъде съответно адаптирана (вж. точка 4.4).

Преустановяване приема на Хугем

Ефектите от преустановяване приема на натриев оксибат не са системно проучени в контролирани клинични проучвания (вж. точка 4.4).

Ако пациентът преустанови приема на лекарствения продукт за повече от 14 последователни дни, то е необходимо повторно титриране на дозата, започвайки от най-ниската доза.

Специални популации

Старческа възраст

Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат внимателно проследявани за нарушения на двигателната и/или когнитивната функция по време на прием на натриев оксидат (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При всички пациенти с чернодробно нарушение, началната доза трябва да бъде намалена наполовина, като се проследява внимателно отговора спрямо повишаване на дозата (вж. 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Всички пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да спазват режим, свързан с намаляване приема на натрий (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Юноши и деца от 7-годишна възраст нагоре с минимално телесно тегло 15 kg:

Хуget се прилага перорално два пъти всяка вечер. Препоръките за дозиране са дадени в Таблица 1.

Таблица 1 Препоръчителна доза натриев оксидат за започване на лечението и титриране на дозата при педиатрични пациенти

Тегло на пациента	Начална обща дневна доза (приемана, разделена на 2 отделни дози)*	Схема на титриране (до клиничен ефект)	Препоръчителна максимална обща дневна доза
15 kg - < 20 kg	≤ 1 g/ден	≤ 0,5 g/ден/седмица	0,2 g/kg/ден
20 kg - < 30 kg	≤ 2 g/ден	≤ 1g/ден/седмица	
30 kg - < 45 kg	≤ 3 g/ден	≤ 1g/ден/седмица	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/ден	≤ 1,5g/ден/седмица	9 g/ден

*Преди лягане и 2,5 до 4 часа по-късно. За деца, които спят повече от 8 часа на нощ, натриевият оксидат може да се дава след лягане, докато детето е в леглото, разделен в две еднакви дози, през 2,5 до 4 часа.

Дозата трябва постепенно да се титрира до постигане на ефект въз основа на ефикасността и поносимостта (вж. точка 4.4). Препоръчват се минимум една до две седмици между увеличението на дозата. Препоръките за дозата натриев оксидат (начална доза, схема на титриране и максимална доза) при педиатрични пациенти се основават на телесното тегло. Поради това телесното тегло на пациентите трябва да се проверява на редовни интервали, особено по време на титрирането, за да се гарантира, че се прилага подходящата доза натриев оксидат.

Препоръчителната максимална обща дневна доза е 0,2 g/kg/ден при педиатрични пациенти с тегло под 45 kg. За педиатрични пациенти с тегло 45 kg или повече максималната обща дневна доза е 9 g/ден.

Ако се използват едновременно натриев оксибат и валпроат (вж. точка 4.5), се препоръчва намаляване на дозата на натриев оксибат с 20%, напр. 4,8 g/ден вместо 6 g/ден.

Безопасността и ефикасността на натриев оксибат при деца под 7-годишна възраст не са установени и поради това натриев оксибат не се препоръчва при деца под 7-годишна възраст. Деца под 15 kg не трябва да приемат натриев оксибат.

Начин на приложение

Хугем трябва да се прилага перорално преди лягане и отново 2,5 до 4 часа по-късно. Препоръчва се двете дози Хугем да се приемат по едно и също време спрямо времето на лягане.

Хугем се предоставя заедно с разграфена мерителна спринцовка и две 90 ml дозиращи чашки, със защитена от деца капачка. Всяка измерена доза Хугем трябва да бъде поставена в дозиращата чашка и разреждана с 60 ml вода преди приема. Тъй като храната значително намалява бионаличността на натриевия оксибат, както възрастните, така и педиатричните пациенти трябва да се хранят най-малко няколко (2-3) часа преди приема на първата доза Хугем преди лягане. Възрастните и педиатричните пациенти трябва винаги да спазват едно и също време за прием спрямо храненето. Дозите трябва да се приемат в рамките на 24 часа след приготвяне или да се изхвърлят.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежка депресия.

Пациенти с дефицит на сукцинил семиалдехид дехидрогеназа.

Пациенти лекувани с опиоиди или барбитурати.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хугем има потенциал да потиска дишането

Потискане на ЦНС и дишането

Натриевият оксибат има и потенциал да предизвиква потискане на дишането. Преди лечение пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на сънна апнея и лечението трябва да се обмисли с повишено внимание. Апнея и респираторна депресия са наблюдавани при здрави индивиди приемали на гладно единична доза от 4,5 g (два пъти над препоръчителната начална доза). По време на постмаркетинговото наблюдение се забелязва, че употребата на натриев оксибат може да предразположи пациентите да имат усещане за задушаване по време на сън. Пациентите трябва да бъдат попитани за признаци на потискане на централната нервна система (ЦНС) и дишането. Необходимо е повишено внимание при пациентите с подлежащо респираторно нарушение. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на респираторна депресия по време на лечението. Поради повишения риск от сънна апнея, пациенти с ИТМ $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ трябва да се проследяват внимателно, когато приемат натриев оксибат.

Приблизително 80% от пациентите, приемали натриев оксибат по време на клинични проучвания, са продължили употребата на стимуланти на ЦНС. Не е известно дали това повлиява дишането през нощта. Преди повишаване дозата на натриев оксибат (вж. точка 4.2), предписващия лекар трябва да бъде наясно, че апнея по време на сън се наблюдава при 50% от пациентите с нарколепсия.

- *Бензодиазепини*
Като се има предвид възможността за увеличаване на риска от потискане на дишането, трябва да се избягва едновременната употреба на бензодиазепини и натриев оксибат.
- *Алкохол и лекарствени продукти, потискащи ЦНС*
Едновременната употреба на алкохол или някакви лекарствени продукти, потискащи ЦНС, заедно с натриев оксибат, може да доведе до засилване ефектите на натриевия оксибат за потискане на ЦНС, както и до повишен риск от потискане на дишането. Следователно, пациентите трябва да бъдат предупредени да не употребяват алкохол в комбинация с натриев оксибат.
- *Инхибитори на гама хидроксибутират (ГХБ) дехидрогеназа*
Необходимо е повишено внимание при пациенти, които се лекуват едновременно с валпроат или други инхибитори на ГХБ дехидрогеназа, тъй като са наблюдавани фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното приложение на натриев оксибат и валпроат (вж. точка 4.5). Ако едновременната употреба е обоснована, трябва да се обмисли коригиране на дозата (вж. точка 4.2). В допълнение, трябва да се наблюдава внимателно отговорът на пациента и поносимостта, като дозата трябва да бъде съответно адаптирана.
- *Топирамат*
Кома и повишена плазмена концентрация на ГХБ са клинично наблюдавани след едновременно приложение на натриев оксибат и топирамат. Поради това, пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват топирамат в комбинация с натриев оксибат (вж. точка 4.5).

Потенциал за злоупотреба и зависимост

Натриевият оксибат, който е под формата на натриева сол на ГХБ, е активно вещество, потискащо ЦНС с добре познат потенциал за злоупотреба. Преди започване на лечението, лекарите трябва да оценяват пациентите за съществуваща или предразположение към злоупотреба с лекарства. Пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани и в случай на съмнение за злоупотреба, лечението с натриев оксибат трябва да се прекрати.

Съобщавани са случаи на зависимост след неправомерна употреба на ГХБ при често повтарящи се дози (18 до 250 g/дневно) над терапевтичните дози. Поради липсата на убедителни данни за възникването на зависимост при пациентите, приемащи натриев оксибат в терапевтични дози, тази възможност не може да бъде изключена.

Пациенти с порфирия

Установено е, че натриевият оксибат не е безопасен за пациентите с порфирия, тъй като е показал порфиригенност при животни или *in vitro* системи.

Невропсихични събития

По време на лечението с натриев оксибат пациентите може да станат объркани. Ако това се случи, те трябва да бъдат напълно изследвани и съответно лекувани, при спазването на индивидуален подход. Други невропсихични случаи включват тревожност, психоза, параноя, халюцинации и възбуда. Появата на нарушения в мисленето, включително мисли за извършване на действия на насилие (включително нараняване на околните) и/или отклонения в поведението, при лечение на пациентите с натриев оксибат, изисква внимателна и незабавна оценка.

Появата на депресия по време на лечението на пациентите с натриев оксибат, изисква внимателна и незабавна оценка. Пациентите с анамнеза за афективни разстройстава (включително депресивни заболявания, тревожност и биполарно разстройство), опит за самоубийство и психоза в миналото трябва да бъдат проследявани с особено внимание за

появата на депресивни симптоми и/или суицидна идеация по време на приема на натриев оксидат. Тежката депресия е противопоказание за приложение на натриев оксидат (вж. точка 4.3).

Ако по време на лечението с натриев оксидат пациентът развие уринна или фекална инконтиненция, предписващият лекар трябва да обмисли провеждането на изследвания за изключване на неоткрити етиологични причини.

По време на клинични проучвания с натриев оксидат са съобщавани случаи на ходене на сън. Не е ясно дали някои или всички тези епизоди отговарят на истинския сомнамбулизъм (парасомния, появяваща се по време на не-REM съня), или се дължат на някакво друго специфично медицинско нарушение. При пациенти с подобни епизоди на ходене на сън, трябва да се има предвид риска от самонараняване. Ето защо, епизодите на ходене на сън трябва да бъдат внимателно оценявани, като се предприемат съответни мерки.

Педиатрична популация:

Проследяване по време на фазата на титриране

С всяко увеличаване на дозата по време на титрирането трябва внимателно да се проследява поносимостта на пациента, особено по отношение на потенциални признаци от страна на централната нервна система и потискане на дишането. Внимателното проследяване трябва да включва наблюдение от страна на родителя/обгрижващото лице на дишането на детето след прием на натриев оксидат, за да се оцени дали има някакво отклонение в дишането през първите два часа, например грубо дишане, сънна апнея, цианоза на устните/лицето. Ако се наблюдават отклонения в дишането, трябва да се потърси медицинска помощ. Ако се забележи някакво отклонение след първата доза, втората доза не трябва да се прилага. Ако не се забележи отклонение, може да се приложи втората доза. Втората доза не трябва да се прилага по-рано от 2,5 часа или по-късно от 4 часа след първата доза. В отделни случаи, напр. ако не е сигурно, че родителят/обгрижващото лице може да се справи с внимателното проследяване, както е описано, не се препоръчва натриев оксидат, освен ако не може да се организира медицинско наблюдение на лечението.

Ако се съмнявате дали е приложена дадена доза, не прилагайте повторно дозата, за да намалите риска от предозирание.

Загуба на тегло

Намаляването на теглото е често срещано сред пациентите, лекувани с натриев оксидат (вж. точка 4.8). За педиатрични пациенти е важно теглото им да се проверява на редовни интервали, особено по време на титриране на дозата, за да се гарантира, че се прилага подходящата доза натриев оксидат (вж. точка 4.2).

Невропсихични събития

За деца и юноши трябва да се полагат допълнителни грижи за оценяване на всички потенциални суицидни или депресивни състояния, преди да се започне лечение с натриев оксидат (вж. точка 4.8), и да се проследяват всички възникнали по време на лечението събития.

Алкохол и потискащи ЦНС средства

Като се има предвид рискът от прием на алкохол при юношите, се отбелязва, че алкохолът може допълнително да засили ефектите върху ЦНС и ефектите на потискане на дишането на натриев оксидат при деца и юноши, приемащи натриев оксидат (вж. точка 4.5).

Прием на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 182,24 mg натрий на 1 g натриев оксидат, които са еквивалентни на 9,11% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Максималната дневна доза на този продукт е еквивалентна на 82% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием на натрий.

Счита се, че Хугет е с високо ниво на натрий. Това трябва да се има предвид особено при пациенти на диета с ниско съдържание на сол.

Необходимо е препоръчването на режим с намаляване приема на натрий при лечение на пациентите със сърдечна недостатъчност, хипертония или нарушена бъбречна функция (вж. точки 4.2 и 4.9).

Старческа възраст

Съществува много ограничен опит с прилагането на натриев оксибат в старческа възраст. Ето защо, пациентите в старческа възраст трябва да бъдат внимателно проследявани за нарушения на двигателната и/или когнитивна функция по време на прием на натриев оксибат.

Пациенти с епилепсия

Наблюдавани са припадъци при пациенти, лекувани с натриев оксибат. При пациенти с епилепсия, безопасността и ефикасността на натриев оксибат не е установена, поради което неговата употреба не се препоръчва.

Ребаунд ефект и синдром на отнемането

Ефектите от преустановяване приема на натриев оксибат не са системно проучени в контролирани клинични проучвания. При някои пациенти, катаlepsията може да се възобнови с по-висока честота при прекъсване на лечението с натриев оксибат. въпреки че това може да се дължи на нормалната вариабилност на заболяването. Независимо от факта, че опита по време на клинични проучвания с натриев оксибат в терапевтични дози, при пациенти с нарколепсия/катаlepsия не показва ясни доказателства за синдрома на отнемане, в редки случаи са наблюдавани безсъние, главоболие, тревожност, замаяност, нарушение на съня, сомнолентност, халюцинации и психични нарушения при преустановяване приема на ГХБ.

Обучителни материали

В помощ на предписващите лекари и пациентите/обгрижващите лица относно важната информация за Хугет, ще им бъдат предоставени образователни материали. По-специално в материалите ще бъде наблегнато на това, че при педиатричните пациенти трябва да се прави първоначална оценка на пациента по отношение на растежа и способността за учене и че освен нежеланите реакции, на лекуващия лекар на детето трябва да се съобщават и промените в поведението (социални и образователни).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирането на алкохол с натриев оксибат може да доведе до засилване ефектите на потискане на ЦНС от страна на натриевия оксибат. Пациентите трябва да бъдат предупредявани да не приемат никакви алкохолни напитки в комбинация с натриев оксибат.

Натриев оксибат не трябва да се комбинира със седативни хипнотици или други продукти, потискащи ЦНС.

Седативни сънотворни

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави възрастни с натриев оксибат (единична доза 2,25 g) и лоразепам единична доза 2 mg) и золпидем тартарат единична доза 5 mg) не показват фармакокинетични взаимодействия. Повишена сънливост се наблюдава при едновременното приложение на натриев оксибат (2,25 g) и лоразепам (2 mg). Не е оценено фармакодинамичното взаимодействие със золпидем. Когато по-високи дози до 9 g/дневно натриев оксибат се комбинират с по-високи дози сънотворни (в препоръчаните граници на дозата), не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия, свързани със симптоми на потискане на ЦНС и/или потискане на дишането (вж. точка 4.3).

Трамадол

Проучване за лекарствени взаимодействия при здрави възрастни с натриев оксибат (единична доза 2,25 g) и трамадол (единична доза 100 mg) не показва

фармакокинетични/фармакодинамични взаимодействия. Когато по-високи дози до 9 g/дневно натриев оксибат се комбинират с по-високи дози на опиоиди (в препоръчаните граници на дозата) не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия, свързани със симптоми на потискане на ЦНС и/или потискане на дишането (вж. точка 4.3).

Антидепресанти

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави възрастни не показват фармакокинетични взаимодействия между натриев оксибат (единична доза 2,25 g) и антидепресантите протриптилинов хидрохлорид (единична доза 10 g) и дулоксетин (60 mg в равновесно състояние). Не се наблюдава допълнителен ефект върху сънливостта при сравняването на единична дози натриев оксибат самостоятелно (2,25 g) и натриев оксибат (2,25 g) в комбинация с дулоксетин (60 mg в равновесно състояние). Антидепресанти са били използвани при лечение на каталепсията. Възможен адитивен ефект на антидепресантите и натриев оксибат не може да бъде изключен. Честотата на нежеланите реакции е повишена при едновременното приложение на натриев оксибат и трициклични антидепресанти.

Модафинил

Проучване за лекарствени взаимодействия при здрави възрастни не показва фармакокинетични взаимодействия между натриев оксибат (единична доза 4,5 g) и модафинил (единична доза 200 mg). Натриев оксибат е прилаган в клинични проучвания при нарколепсия едновременно със стимулиращи ЦНС продукти при около 80% от пациентите. Не е известно дали това повлиява дишането през нощта.

Омепразол

Едновременното приложение с омепразол няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на натриевия оксибат. Ето защо, не се изисква промяна в дозата на натриев оксибат при едновременно приложение с инхибитори на протонната помпа.

Ибупрофен

Проучванията за лекарствени взаимодействия при здрави възрастни не са показали фармакокинетични взаимодействия между натриев оксибат и ибупрофен.

Диклофенак

Проучванията за лекарствени взаимодействия при здрави възрастни не са показали фармакокинетични взаимодействия между натриев оксибат и диклофенак. Едновременното приложение на натриев оксибат и диклофенак при здрави доброволци е намалило дефицита на вниманието, което се причинява от самостоятелния прием на Хугем, измерено чрез психометрични тестове.

Инхибитори на ГХБ дехидрогеназа

Тъй като натриевият оксибат се метаболизира от ГХБ дехидрогеназата, съществува потенциален риск от взаимодействие с лекарствени продукти, които стимулират или инхибират този ензим (напр. валпроат, фенитоин или етосуксимид) (вж. точка 4.4.).

Едновременното приложение на натриев оксибат (6 g дневно) с валпроат (1 250 mg дневно) води до повишаване на системната експозиция на натриев оксибат с приблизително 25% и няма значителна промяна в C_{max} . Не е наблюдаван ефект върху фармакокинетиката на валпроат. Произтичащите фармакодинамични ефекти, включително повишеното нарушение в когнитивната функция и сънливостта, са по-силни при едновременното приложение, в сравнение с тези, наблюдавани при всяко от лекарствата, приемани самостоятелно. Ако едновременната употреба е обоснована, трябва да се наблюдава отговорът на пациента и поносимостта, като при необходимост да се извърши коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

Топирамат

Не могат да бъдат изключени възможни фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия при едновременната употреба на натриев оксибат и топирамат, тъй като

клинично наблюдавани кома и повишена плазмена концентрация на ГХБ са съобщени при пациент(и) при едновременна употреба на натриев оксибат и топирамат (вж. точка 4.4).

***In vitro* проучвания с човешки чернодробни микростоми показват, че натриев оксибат не инхибира значимо активността на човешките изоензими (вж. точка 5.2).**

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не показват данни за тератогенност, но ембриолеталност е наблюдавана както при проучвания при плъхове, така и при зайци (вж. точка 5.3).

Данните от ограничен брой бременни жени с експозиция през първия триместър, показват възможен повишен риск от спонтанни аборти. До момента няма други значими епидемиологични данни.

Ограничените данни от бременни пациентки във втори и трети триместър на бременността не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност на натриев оксибат.

Натриев оксибат не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Натриев оксибат и/или неговите метаболити се екскретира в кърмата. Наблюдавани са промени в протичането на съня при кърмачета на майки с експозиция, което може би е в съответствие с ефектите на натриев оксибат върху нервната система. Не трябва да се използва натриев оксибат по време на кърмене.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на натриев оксибат върху фертилитета. Изпитванията при мъжки и женски плъхове с дози ГХБ до 1000 mg/kg дневно не предоставят доказателства за нежелани лекарствени реакции по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Натриев оксибат оказва значимо въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

Най-малко 6 часа след приема на натриев оксибат, пациентите не трябва да извършват дейности, изискващи пълна концентрация на вниманието и двигателна координация, като работа с машини или шофиране.

Когато пациентите започнат приема на натриев оксибат, е необходимо изключително внимание при шофиране, работа с тежки машини или извършването на всякакви други дейности, които може да бъдат опасни или изискват пълно внимание, докато не стане известно, дали този лекарствен продукт продължава да има ефект върху тях на следващия ден.

За педиатрични пациенти, лекари и родители или обгрижващи лица се препоръчва, ако дневната доза спрямо телесното тегло надвишава 0,1 g/kg/ден, времето на изчакване да бъде по-дълго от 6 часа в зависимост от индивидуалната чувствителност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Клинични проучвания

Профилът на безопасност е качествено един и същ при проучванията при възрастни и педиатрични пациенти.

При възрастни най-често съобщаваните нежелани реакции са замаяност, гадене и главоболие, появяващи се при 10% до 20% от пациентите. Най-сериозните нежелани реакции са опит за самоубийство, психоза, респираторна депресия и гърч.

При възрастни ефикасността и безопасността на натриев оксидат при лечението на симптомите на нарколепсия е установена в четири многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, паралелногрупови изпитвания, при пациенти с нарколепсия с катаплексия, с изключение на едно изпитване, при които за включване не се е изисквала катаплексия. За да се направи оценка на натриев оксидат при показанието фибромиалгия при възрастни, са проведени две фаза 3 и едно фаза 2 двойнослепи, паралелногрупови, плацебо-контролирани проучвания. Освен това са проведени рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани кръстосани проучвания за лекарствени взаимодействия с ибупрофен, диклофенак и валпроат при здрави възрастни индивиди, които са обобщени в точка 4.5.

Постмаркетингов опит

В допълнение към нежеланите реакции, съобщени по време на клиничните изпитвания, нежелани лекарствени реакции са били съобщени и от постмаркетинговия опит. Не винаги е възможно да се направи надеждна оценка на честотата на тяхната проява в популацията, подлежаща на лечение.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени съгласно системо-органна класификация по MedDRA.

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации

Чести: назофарингит, синусит

Нарушения на имунната система

Нечести: свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: анорексия, намален апетит

С неизвестна честота: дехидратация, повишен апетит

Психични нарушения

Чести: депресия, катаплексия, тревожност, ярки сънища, състояние на обърканост, дезориентация, кошмари, ходене на сън, нарушение на съня, безсъние, среднощно безсъние, нервност

Нечести: опит за самоубийство, психоза, параноя, халюцинации, патологично мислене, възбуда, трудно заспиване

С неизвестна честота: суицидна идеация, хомицидна идеация, агресия, еуфорично настроение, свързано със сънна хранително разстройство, паническа атака, мания /биполярно разстройство, заблуда, бруксизъм, раздразнителност и повишено либидо.

Нарушения на нервната система

Много често: замаяност, главоболие

Често: сънна парализа, сомнолентност, тремор, нарушения в равновесието, нарушено внимание, хипоестезия, парестезия, седация, дисгеузия

Нечесто: миоклонус, амнезия, синдром на неспокойните крака

С неизвестна честота: гърч, загуба на съзнание, дискинезия

Нарушения на очите

Често: замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Често: вертиго

С неизвестна честота: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Често: палпитации

Съдови нарушения

Често: хипертония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Често: диспнея, хъркане, назална конгестия

С неизвестна честота: респираторна депресия, сънна апнея, усещане за задушаване

Стомашно-чревни нарушения

Много често: гадене (честотата на гаденето е по-висока при жените, в сравнение с мъжете)

Често: повръщане, диария, болка в горната част на корема

Нечесто: фекална инконтиненция

С неизвестна честота: сухота в устата

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Често: хиперхидроза, обрив

С неизвестна честота: уртикария, ангиоедем, себорея

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Често: артралгия, мускулни спазми, болки в гърба

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Често: енурезис ноктурна, инконтиненция на урината

С неизвестна честота: полакиурия /чести позиви за уриниране, ноктурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Често: астения, умора, чувство на опиянение, периферен оток

Изследвания

Често: повишаване на кръвното налягане, намаляване на теллото

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Често: падания

Описание на избрани нежелани реакции

При някои пациенти каталепсията може да се възобнови с по-висока честота при прекъсване на лечението с натриев оксидат, въпреки че това може да се дължи на нормалната вариабилност на заболяването. Независимо от факта, че опита по време на клинични проучвания с натриев оксидат в терапевтични дози при пациенти с нарколепсия/каталепсия не показва ясни доказателства за синдрома на отнемане, в редки случаи са наблюдавани нежелани реакции, като безсъние, главоболие, тревожност, замаяност, нарушение на съня, сомнолентност, халюцинации и психични нарушения след преустановяване приема на ГХБ.

Специални популации

Педиатрична популация

В педиатричната популация ефикасността и безопасността на натриев оксидат при лечението на нарколепсия с катаплектични симптоми е установена в двойнослепо, плацебо-контролирано многоцентрово проучване фаза 2/3 с рандомизирано оттегляне.

В едно проучване при деца и юноши най-често съобщаваните нежелани реакции, възникнали при лечението, са енуреза (18,3%), гадене (12,5%), повръщане (8,7%) и намалено тегло (8,7%), намален апетит (6,7%), главоболие (5,8%), замаяност (5,8%). Съобщени като нежелани лекарствени реакции са също суицидна идеация (1%) и остра психоза (1%). (вж. точка 4.4 и точка 5).

При някои деца на възраст между 7 и < 18 години постмаркетинговото наблюдение показва, че натриевият оксидат е преустановен поради абнормно поведение, агресия и промяна в настроението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Информацията относно признаците и симптомите на предозиране с натриев оксидат е ограничена. Повечето от данните са получени след неправомерна употреба на ГХБ. Натриевият оксидат е натриева сол на ГХБ. Случаи, свързани със синдрома на отнемане, са наблюдавани извън терапевтичната област.

Симптоми

Пациентите показват различна степен на нарушение на съзнанието, което може бързо да премине в объркване, възбудно агресивно състояние с атаксия и кома. Може да бъдат наблюдавани повръщане (дори при нарушено съзнание), дифореза, главоболие и нарушени психомоторни умения. Наблюдавано е и замъглено зрение. При по-високи дози са съобщавани случаи на повишаване дълбочината на комата, както и ацидоза. Съобщени са случаи на миоклонус и тонично-клонични гърчове. Има съобщения за нарушаване честотата и дълбочината на дишането и животозастрашаваща респираторна депресия, необходимост от интубиране и вентилиране. Наблюдавано е дишане тип Чейн-Стокс и апнея. Състоянието на безсъзнание може да бъде придружено с брадикардия и хипотермия, както и с мускулна слабост, при запазване на сухожилните рефлексии. Брадикардията се повлиява от интравенозно приложение на атропин. Има съобщения за събития на хипернатриемия с метаболитна алкалоза в контекста на съпътстваща инфузия на NaCl.

Мерки при предозиране

При съмнение за приемане на по-голямо количество може да се обмисли извършването на стомашна промивка. Тъй като може да е налице повръщане при нарушено съзнание, трябва да се има предвид необходимостта от поставянето на пациента в подходящо положение (в легнало странично ляво положение) и предпазване на дихателните пътища чрез интубиране. Въпреки че при пациентите в дълбока кома може да липсва рефлекс за дразнене при поставяне на чуждо тяло в устата, при тези пациенти също може да има трудности при интубиране, поради което трябва да се обмисли възможността за бързо въвеждане (без използването на седация).

Не се очаква противодействие на ефектите на потискане върху централната нервна система от страна на натриевия оксибат при приложението на флумазенил. Не съществуват достатъчно данни за препоръчването на налоксон за лечение на предозирането с ГХБ. Приложението на хемодиализа и други форми на извеждане от организма на лекарствени продукти не са били проучвани при предозиране с натриев оксибат, но са съобщавани при случаи на ацидоза поради предозиране с ГХБ. Освен това, поради бързия метаболизъм на натриев оксибат, тези мерки може да не са оправдани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарствени продукти за нервната система, АТС код: N07XX04.

Натриевият оксибат е депресант на централната нервна система, който намалява прекомерната дневна сънливост и катаплексия при пациенти с нарколепсия и променя структурата на съня, като намалява накъсания сън през нощта. Точният механизъм, по който натриевия оксибат оказва своя ефект върху катаплексията, е неизвестен, въпреки че се смята, че той действа чрез произвеждането на бавни (делта) вълни по време на сън и заздравява нощния сън. Натриев оксибат, приет преди нощния сън увеличава етап 3 и етап 4 на съня и повишава латентността на съня, редуцирайки появата на REM периодите на съня (SOREMPs). Възможно е и участието на други механизми, които все още не са изяснени. Въз основа на данните от клинични проучвания, повече от 80 % от пациентите продължават едновременната употреба на стимуланти.

Възрастни

Ефективността на натриев оксибат в лечението на симптомите на нарколепсия е установена в четири многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, паралелно-групови проучвания (Проучване 1, 2, 3 и 4) при пациенти с нарколепсия с катаплексия, с изключение на проучване 2, в което катаплексията не е била условие за включване. Едновременна употреба на стимуланти е била позволена при всички проучвания (с изключение на фазата на активното лечение в проучване 2); антидепресантите са били оттегляни преди активното лечение при всички проучвания с изключение на проучване 2. Във всяко проучване, дневната доза е разделяна на две равни дози. Първата доза се е приемала при лягане всяка нощ, а втората доза се е приемала 2,5 до 4 часа по-късно.

Таблица 2 Обобщени резултати от проведените клиничните проучвания с натриев оксибат при лечение на нарколепсия

Проучване	Първична ефикасност	N	Вторична ефикасност	Продължителност	Активно лечение и Доза (g/ден)
Проучване 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Структура на съня/ Катаплексия / Заспивания /FOSQ	8 седмици	Натриев оксибат 4,5 - 9
Проучване 2	EDS (MWT)	231	Структура на съня / ESS/CGIc/ Заспивания	8 седмици	Натриев оксибат 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
Проучване 3	Катаплексия	136	EDS (ESS)/CGIc/ Заспивания	4 седмици	Натриев оксибат 3 - 9
Проучване 4	Катаплексия	55	Няма	4 седмици	Натриев оксибат 3 - 9

EDS – Прекомерна сънливост през деня /Excessive daytime sleepiness/; ESS – Скала на съня на Ерворт /Erworth Sleepiness Scale/; MWT – покриване на теста за бодрост /Maintenance of Wakefulness Test/; Заспивания – /брой на непреднамерените заспивания през деня/; CGIc – Клинично общо впечатление от промяната /Clinical Global Impression of Change/; FOSQ – функционални резултати от въпросника за съня /Functional Outcomes of Sleep Questionnaire/

Проучване 1 включва 246 пациенти с нарколепсия и включва 1 седмица период на титриране. Първичните измерители на ефикасността са били промяната в прекомерната сънливост през деня, оценена по скалата на съня на Ерворт (ESS) и промяната на общата тежест на симптомите на пациентите, определена от изследователя, използвайки оценката на клиничното общо впечатление от промяната (CGI-c).

Таблица 3 Обобщение на ESS в проучване 1

Скала на съня на Ерворт (ESS; обхват 0-24)				
Дозови групи [g/d (n)]	Изходни стойности	Крайна точка	Медианна промяна спрямо изходните стойности	Промяна спрямо изходните стойности сравнена с плацебо (p-стойност)
Плацебо (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

Таблица 4 Обобщение на CGI-с в проучване 1

Клинично общо впечатление от промяната (CGI-с)		
Дозови групи [g/d (n)]	Отговарящи* N (%)	Промяна спрямо изходните стойности сравнена с плацебо (p-стойност)
Плацебо (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

* CGI-с данни са анализирани чрез определяне на отговорилите на лечението пациенти с много голямо подобрене или с голямо подобрене.

Проучване 2 сравнява ефектите на перорално приложения натриев оксибат, модафинил и натриев оксибат + модафинил с плацебо в лечението на дневната сънливост при нарколепсия. През 8 седмичния двойно-сляп период, пациентите са приемали модафинил в установените дози или като плацебо. Дозата на натриевия оксибат или плацебо е била 6 g/ден за първите 4 седмици и повишена на 9 g/ден за останалите 4 седмици. Първичен измерител на ефикасността е била прекомерна сънливост през деня, определена по обективния отговор в MWT.

Таблица 5 Обобщение на MWT в проучване 2

ПРОУЧВАНЕ 2				
Дозови групи	Изходни стойности	Крайна точка	Средна промяна спрямо изходните стойности	Крайна точка сравнена с плацебо
Плацебо (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Натриев оксибат (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Модафинил (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Натриев оксибат + Модафинил (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Проучване 3 включва 136 нарколептични пациенти с умерена до тежка катаплексия (средно 21 катаплексични пристъпа за седмица) към периода на включване в проучването. Първичен измерител на ефикасност в това проучване е честотата на катаплексичните пристъпи.

Таблица 6 Обобщение на резултатите в проучване 3

Дозировка	Брой пациенти	Катаплексични пристъпи		
		Изходни стойности	Средна промяна спрямо изходните стойности	Промяна в изходните стойности сравнена с плацебо (p-стойност)
Проучване 3		Среден брой пристъпи/седмица		
Плацебо	33	20,5	-4	-
3,0 g/дневно	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/дневно	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/дневно	33	23,5	-16	0,0008

Проучване 4 включва 55 нарколептични пациенти, приемали натриев оксибат от 7 до 44 месеца (в условията на отворено проследяване). Пациентите са рандомизирани да продължат лечението с натриев оксибат в установените дози или да приемат плацебо. Проучване 4 е специално разработено да оцени дългосрочната ефикасност на натриев оксибат при продължително приложение. Първичен измерител на ефикасност в това проучване е честотата на катаплексичните пристъпи.

Таблица 7 Обобщени резултати от проучване 4

Група на лечение	Брой пациенти	Катаплексични пристъпи		
		Изходни стойности	Медиана на промяна спрямо изходните стойности	Промяна в изходните стойности сравнена с плацебо (p-стойност)
Изпитване 4				
		Среден брой пристъпи/две седмици		
Плацебо	29	4,0	21,0	-
Натриев оксибат	26	1,9	0	p <0,001

В проучване 4, числения израз на отговора на пациентите лекувани с дози от 6 до 9 g/дневно е подобен, като при пациентите лекувани с дози по-ниски от 6 g/дневно не е наблюдаван ефект.

Педиатрична популация

Ефективността на натриев оксибат при педиатрични пациенти с нарколепсия с катаплексия е установена в двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово изпитване с рандомизирано оттегляне.

Това проучване демонстрира клиничната ефикасност на натриев оксибат при лечението на катаплексия и прекомерна сънливост през деня (Excess Daytime Sleepiness, EDS) при нарколепсия при педиатрични пациенти.

63 пациенти са рандомизирани в популацията за ефикасност, където първичната крайна точка за ефикасност в това изпитване е промяната в броя на седмичните катаплексични пристъпи между последните две седмици от периода на установена доза и двойнослепия период.

По време на двойнослепия период средната (Q1, Q3) промяна от изходното ниво (т.е. последните 2 седмици от периода на установена доза) в седмичния брой катаплексични пристъпи е 12,71 (3,44, 19,77) при пациенти, рандомизирани на плацебо, и 0,27 (-1,00, 2,50) при пациенти, рандомизирани на натриев оксибат.

Таблица 8 Обобщение на резултатите в проучване 13-005 при деца/юноши

Група на лечение	Брой пациенти	Седмичен брой катаплексични пристъпи (средно)		
		Изходно ниво (т.е. последните 2 седмици от периода на установена доза)	Двойносляп период	Промяна спрямо изходното ниво
Плацебо	32	4,67	21,25	12,71
Натриев оксибат	31	3,50	3,77	0,27
		p-стойност		
		< 0,0001		

Когато са проведени подгрупови анализи по възрастова група (7–11 години и 12–17 години) за първичната крайна точка, са наблюдавани подобни резултати. По време на двойнослепия период на лечение сред участниците на възраст от 7 до 11 години медианата на (Q1, Q3) промяна спрямо изходното ниво в седмичния брой катаплектични пристъпи е 18,32 (7,58, 35,75) за участници, рандомизирани на плацебо, и 0,13 (-1,15, 2,05) за участници, рандомизирани на натриев оксидат ($p < 0,0001$). По време на двойнослепия период на лечение сред участниците на възраст от 12 до 17 години средната (Q1, Q3) промяна спрямо изходното ниво в седмичния брой катаплектични пристъпи е 9,39 (1,08; 16,12) за участници, рандомизирани на плацебо, и 0,58 (-0,88; 2,58) за участници, рандомизирани на натриев оксидат ($p = 0,0044$).

По време на двойнослепия период на лечение средната (Q1, Q3) промяна на вторичната крайна точка (промяна в оценките по ESS) от изходно ниво (което е на Визита 3 – край на периода на установена доза) в оценката по скалата за сънливост на Epworth за деца и юноши (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent, ESS-CHAD) е 3,0 (1,0; 5,0) за пациенти, рандомизирани на плацебо, и 0,0 (-1,0; 2,0) за пациенти, рандомизирани на натриев до оксидат. Сравнението на ранговата промяна от изходно ниво между лечението е статистически значимо ($p = 0,0004$), когато се анализира с моделиране ANCOVA, съдържащо лечението като фактор, и изходната рангова стойност като ковариата. Участниците, рандомизирани на плацебо, имат средно по-високи оценки по ESS (CHAD) на изходно ниво в сравнение с тези на натриев оксидат.

Таблица 9 Резюме на оценката по ESS (CHAD) по време на двойнослепия период на лечение (популация за ефикасност)

Група на лечение	Брой пациенти	Промяна в оценката по ESS (CHAD) (средно)		
		Изходно ниво (Визита 3 – край на периода на установена доза)	Край на периода на двойносляпо лечение (Визита 4)	Промяна спрямо изходното ниво
Плацебо	32	11,0	12,0	3,0
Натриев оксидат	31	8,0	9,0	0,0
p-стойност				0,0004

Съкращения: ESS (CHAD) = Скала за сънливост на Epworth за деца и юноши

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, натриев оксидат се абсорбира бързо и почти напълно; абсорбцията се забавя и понижава от богатата на мазнини храна. Елиминира се основно чрез метаболизъм, като елиминационният полуживот е 0,5 до 1 час. Фармакокинетиката е нелинейна, с площ под кривата на плазмената концентрация (AUC) спрямо кривата на времето, повишаваща се 3,8-пъти при удвояване на дозата от 4,5 g на 9 g. Фармакокинетичните параметри не се променят при многократно приложение.

Абсорбция

След перорално приложение натриев оксидат се абсорбира бързо, като абсолютната му бионаличност е около 88 %. Средните пикови плазмени концентрации (1-ви 2-ри пик) след прием на дневна доза от 9 g, разделена на две равни дози, приети през 4 часа са съответно 78 и 142 $\mu\text{g/ml}$. Средното време за достигане на пиковата плазмена концентрация (T_{max}) варира от 0,5 до 2 часа в осем фармакокинетични проучвания. След перорално приложение, плазмените нива на натриев оксидат нарастват повече спрямо пропорционалното

повишаване на дозата. Единични дози по-високи от 4,5 g не са проучвани. Приема на натриев оксибат непосредствено след богата на мазнини храна, води до забавяне на абсорбцията (средно нарастване на T_{max} от 0,75 часа до 2,0 часа) и намаляване на пиковото плазмено ниво (C_{max}) със средно 58% и на системната експозиция (AUC) с 37%.

Разпределение

Натриев оксибат е хидрофилно вещество с установен обем на разпределение от порядъка на 190-384 ml/kg. При концентрации на натриев оксибат вариращи от 3 до 300 µg/ml, по-малко от 1% се свързва с плазмените белтъци.

Биотрансформация

Проучванията при животни показват, че метаболизмът е основният път на елиминиране на натриев оксибат, при което се образува въглероден двуокис и вода, чрез цикъла на трикарбоновата киселина (Кребс) и вторично чрез β-окисление. Основният път включва цитозолния НАДФ⁺-свързан ензим ГХБ дехидроксигеназа, катализиращ превръщането на натриев оксибат в сукцинил семиалдехид, който след това се биотрансформира до сукцинилова киселина чрез ензима сукцинил семиалдехид дехидрогеназа. Сукциниловата киселина влиза в цикъла на Кребс, където се метаболизира до въглероден двуокис и вода. Вторият митохондриален окислително-редуктазен ензим, трансхидрогеназа, също катализира превръщането на сукцинил хемихидрата в присъствието на α-кетоглутарат. Алтернативният път за биотрансформация включва β-окисление, чрез 3,4-дихидроксибутират до ацетил-КоА, който също влиза в цикъла на лимонената киселина, в резултат на което се получава въглероден двуокис и вода. Не са установени активни метаболити.

In vitro проучванията върху човешки чернодробни микрозомни частици показват, че натриев оксибат не потиска значимо активността на човешките изоензими: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A при концентрации от 3 mM (378 µg/ml). Тези нива са по-високи от нивата, достигани при терапевтичните дози.

Елиминиране

Клирънсът на натриев оксибат се извършва почти напълно чрез биотрансформация до въглероден двуокис, който след това се отделя чрез издишване. Средно, по-малко от 5 % непроменен лекарствен продукт се открива в урината на човек 6 до 8 часа след приема. Отделянето с фекалиите е пренебрежимо малко.

Специални популации

Старческа възраст

При ограничен брой пациенти на възраст повече от 65 години, фармакокинетиката на натриев оксибат не е била различна в сравнение с пациенти на възраст под 65 години.

Педиатрична популация

Основните фармакокинетични характеристики на натриев оксибат при педиатрични пациенти са същите като тези, съобщени при фармакокинетични проучвания на натриев оксибат при възрастни.

Педиатричните и възрастните пациенти, получаващи същата доза mg/kg, имат подобни профили на плазмена концентрация/времето (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбреците нямат значителна роля в екскрецията на натриев оксибат, не са провеждани фармакокинетични проучвания при пациенти с бъбречна дисфункция; не се очакват ефект на бъбречната функция върху фармакокинетиката на натриев оксибат.

Чернодробно увреждане

Натриев оксибат се подлага на значителен пре-системен (първо преминаване през черния дроб) метаболизъм. След единична перорална доза от 25 mg/kg, стойностите на AUC са удвоени при пациенти с цироза, като установеният перорален клирънс от 9,1 при здрави възрастни се редуцира до съответно 4,5 и 4,1 ml/min/kg при клас А (без асцит) и клас С (с асцит) пациенти. Елиминационният полуживот се удължава значително при пациентите с клас С и клас А, в сравнение с контролната група индивиди (средно $t_{1/2}$ съответно 59 и 32 спрямо 22 минути). Началната доза трябва да е наполовина при пациентите с чернодробно увреждане и внимателно да се проследява отговора към увеличаването на дозата (вж. точка 4.2).

Раса

Влиянието на расата върху метаболизма на натриев оксибат не е оценено.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното приложение на натриев оксибат при плъхове (90 дни и 26 седмици) и кучета (52 седмици) не води до каквито и да е значими резултати в клиничната химия и микро- и макро патология. Имащите отношение към лечението клинични признаци се свързват главно със седиране, намален прием на храна и вторични промени в телесното тегло, увеличение на телесното тегло и теглото на органите. Експозицията на плъховете и кучетата на NOEL е пониска (~50%) в сравнение с тази при хора. При *in vitro* и *in vivo* изследване натриев оксибат е показал, че няма мутагенен и кластогенен потенциал.

Гама бутиролактон (ГБЛ), изходното вещество на ГХБ, изследван при експозиции подобни на очакваните при човек (1,21-1,64 пъти) е класифициран чрез NTP като неканцерогенен при плъхове и с неустановена канцерогенност при мишки, поради лекото увеличаване честотата на феохромцитома, което прави трудно интерпретирането на високата смъртност в групата на високата доза. При плъхове, проучванията върху канцерогенността на натриев оксибат не показват появата на свързани с лечението тумори.

ГХБ няма ефект върху оплождането, общата фертилност и параметрите на спермата, като не води и до ембрио-фетална токсичност при плъхове, третирани с до 1000 mg/kg/дневно ГХБ (1,64 пъти над експозицията при хора, изчислено при животни, които не са бременни). Перинаталната смъртност е повишена и средното тегло на кученцата е намалено по време на периода на лактация при приемащи високи дози F_1 животни. Връзката на тези ефекти с развитието на токсичността при майката не е установена. При зайци е наблюдавана слаба фетотоксичност.

В 10-седмично проучване за токсичност при многократно прилагане, проведено при ювенилни плъхове, третирани след раждането от 21 до 90 ден, натриевият оксибат причинява нежелани ефекти, включително смъртност през първата седмица от лечението, когато животните са на възраст от 21 до 27 дни, което съответства на приблизителна възраст 3-4 години при деца. Острата токсичност се появява при експозиции под очакваните при педиатрични пациенти, като смъртността е предшествана от клинични признаци, свързани с натриев оксибат (брадипнея, дълбоко дишане, намалена активност, некоординирана походка, нарушен рефлекс на изправяне) в съответствие с неговото очаквано фармакологично действие. Причината за тази относително по-силна токсичност по време на първата седмица от лечението не е напълно изяснена. Може да е свързана с факта, че ювенилните животни са изложени на по-висока системна експозиция от по-възрастните плъхове. Може да се дължи и на по-висока чувствителност на малките към натриев оксибат в сравнение с по-възрастните ювенилни и възрастни плъхове и/или с феномена на развитие на толерантност. Наблюдавани са също понижено телесно тегло и консумация на храна, както при възрастните, с допълнителни респираторни признаци (дълбоко и бавно дишане). Натриевият оксибат не предизвиква неблагоприятни ефекти върху растежа и развитието до нива на експозиция 2 до 4 пъти по-високи от очакваната експозиция при максималната препоръчителна доза при педиатрични

пациенти (200 mg/kg/ден при педиатрични пациенти с телесно тегло под 45 kg или 9 g/ден при педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 45 kg).

Проучванията за разграничаване на лекарството показват, че ГХБ поражда уникални дискриминативни стимули, които в някои отношения са подобни на тези от алкохола, морфина и някои лекарствени продукти, миметици на ГАМК. Проучванията при самостоятелното приложение при плъхове, мишки и маймуни дават противоречиви резултати, като привикването към ГХБ, както и кръстосаното привикване към алкохол и баклофен, са ясно изразени при гризачите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пречистена вода
Ябълчна киселина за коригиране на рН
Натриев хидроксид за коригиране на рН

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

5 години

След първо отваряне: 90 дни

След разреждане в дозиращите чашки, продуктът трябва да се използва в рамките на 24 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

За условията на съхранение на лекарствен продукт след разреждане, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание за опаковката и специални приспособления за употреба

Разтвор 180 ml в тъмна, овална 240 ml бутилка от PET, запечатана с фолио с пластмасово покритие, затворена със защитена от деца капачка, изработена от HDPE/полипропилен, с вътрешен слой от картон.

Всяка кутия съдържа една бутилка, прикрепващ се към бутилката адаптор, градуирано мерително приспособление (полипропиленова спринцовка), две полипропиленови дозиращи чашки и две защитени от деца капачки от HDPE, с винт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/312/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 октомври 2005 г.
Дата на последно подновяване: 08 септември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

UCB Pharma S.A.,
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine l'Alleud,
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по специално и ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да разработи обучителна програма за Хугем, за да се гарантира, че лекарите, които възнамеряват да предписват Хугем, са информирани за дозировката на Хугем и важните рискове. Петте компонента на тази цялостна програма са:

- Въпросник на медицинския специалист (т.е формуляри за визитите за започване на лечение и проследяване): да напомня на лекарите да проверят следното:
 - а. противопоказанията, предупрежденията и предпазните мерки в кратката характеристика на продукта и по-специално да се подчертае, че Хугем може да

доведе до потискане на ЦНС и подтискане на дишането, че алкохолът може да доведе до потенциране потискането на ЦНС и че Хугем има потенциал за злоупотреба.

б. За педиатрични пациенти: ръст, тегло, способност за учене, социално и психично поведение

- Често задавани въпроси (ЧЗВ) за пациенти (които да се дават на пациента): да предоставят на пациентите отговор на някои въпроси, които биха могли да имат за приема на Хугем.
- Инструкции за пациента за приложение на натриев оксидат (които да се дават на пациента): да предоставят на пациентите информация, свързана с използването на Хугем.
- Ръководство за Хугем за педиатрични пациенти и обгрижващите ги лица за предоставяне на информация за безопасната употреба и боравене с натриев оксидат.
- Сигнална карта на пациента (която да се дава на пациента): да напомня на пациентите, обгрижващите ги лица и лекарите относно важната информация за безопасността, свързана с употребата на Хугем.

ПРУ е създал програма за контрол на разпространението, която подобрява съществуващия контрол на Хугем, за да позволи достигане до популацията на пациентите с нарколепсия, за която е предназначен, като минимизира риска Хугем да бъде отклоняван към тези, които желаят да злоупотребят.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия и бутилка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хугем 500 mg/ml перорален разтвор
Натриев оксибат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки ml от разтвора съдържа 500 mg натриев оксибат

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Високо съдържание на натрий – вижте листовката за повече информация

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Една бутилка 180 ml перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Лекарственият продукт трябва да се използва в рамките на 90 дни след първото отваряне.
След разреждане в дозиращите чашки, продуктът трябва да се използва в рамките на 24 часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
Белгия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/312/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Хурем 500 mg/ml (отнася се само за картонената кутия)

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Хугем 500 mg/ml перорален разтвор

Натриев оксидат (Sodium oxybate)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Хугем и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Хугем
3. Как да приемате Хугем
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Хугем
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Хугем и за какво се използва

Хугем съдържа активното вещество натриев оксидат. Хугем действа като укрепва нощния сън, въпреки че неговият точен механизъм на действие е неизвестен.

Хугем се използва за лечение на нарколепсия с катаплексия при възрастни, юноши и деца от 7-годишна възраст нагоре.

Нарколепсията е нарушение на съня, което може да включва появата на епизоди на заспиване по време на нормалните часове за бодрствуване, а така също и катаплексия, парализа по време на сън, халюцинации и лош сън. Катаплексията представлява появата на внезапна мускулна слабост или парализа без загуба на съзнанието в резултат на внезапна емоционална реакция като гняв, страх, радост, смях или изненада.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Хугем

Не приемайте Хугем

- ако сте алергични към натриев оксидат или някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате недостатъчност на сукцинил семиалдехид дехидрогеназа (рядко нарушение на обмяната);
- ако страдате от тежка депресия;
- ако се лекувате с опиоиди или барбитурати.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Хугем.

- ако имате дихателни или белодробни проблеми (и особено ако сте с наднормено тегло), защото Хугем има потенциал да предизвика затруднено дишане;
- ако имате или в миналото сте имали депресивно заболяване, мисли за самоубийство, тревожност, психоза (психично разстройство, което може да включва халюцинации,

- несвързан говор или дезорганизирано и превъзбудено поведение) или биполарно разстройство;
- ако имате сърдечна недостатъчност, хипертония (повишено кръвно налягане), чернодробни или бъбречни проблеми, тъй като може да е необходимо коригиране на Вашата доза;
 - ако сте злоупотребявали с лекарства преди;
 - в случай, че страдате от епилепсия, тъй като при това състояние не се препоръчва употребата на Хугем;
 - ако имате порфирия (едно нечесто метаболитно нарушение).

Ако някое от изброените състояние се отнася до Вас, уведомете Вашия лекар преди да приемете Хугем.

Ако по време на приема на Хугем, имате подмокряне на леглото и незадържане (както на урина, така и на изпражнения), объркване, халюцинации, епизоди на ходене на сън или нарушено мислене, веднага уведомете Вашия лекар. Въпреки че тези реакции са нечести, в случай че се появят, те обикновено се леки до умерени по тежест.

Ако сте в старческа възраст, Вашият лекар ще проследява внимателно състоянието Ви, за да установи дали Хугем има желаните ефекти.

Хугем има добре известен потенциал за злоупотреба. Наблюдавани са случаи на зависимост при неправомерното използване на натриев оксидат.

Вашият лекар ще Ви попита дали някога сте злоупотребявали с лекарства преди да започнете да приемате Хугем и докато приемате лекарството.

Деца и юноши

Хугем може да се приема от юноши и деца от 7-годишна възраст нагоре, когато са с тегло над 15 kg.

Хугем не може да се приема от деца под 7-годишна възраст или с тегло под 15 kg.

Ако сте дете или юноша, Вашият лекар ще следи редовно телесното Ви тегло.

Докато лекарят коригира дозата, което може да отнеме няколко седмици, родителят/обгрижващото лице трябва внимателно да следи дишането на детето през първите 2 часа след приема на натриев оксидат, за да прецени дали има някакво отклонение в дишането, например спиране на дишането за кратки периоди, докато спи, шумно дишане и синкав цвят на устните и лицето. Ако се наблюдават отклонения в дишането, трябва да се потърси медицинска помощ и лекарят трябва да бъде информиран възможно най-скоро. Ако се забележи някакво отклонение след първата доза, втората доза не трябва да се прилага. Ако не се забележи отклонение, може да се приложи втората доза. Втората доза не трябва да се прилага по-рано от 2,5 часа или по-късно от 4 часа след първата доза.

Ако сте изпитвали или изпитвате разстройващи чувства, особено ако се чувствате много тъжни или сте изгубили интерес към живота, важно е да кажете на лекаря или обгрижващото лице.

Други лекарства и Хугем

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

В частност, Хугем не трябва да се приема заедно със сънотворни лекарства и лекарства, потискащи дейността на централната нервна система (централната нервна система е тази част от тялото, свързана с мозъка и гръбначния мозък).

Също така трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните видове лекарства:

- лекарства, активиращи дейността на централната нервна система
- антидепресанти
- лекарства, преработващи се по подобен начин от организма (например валпроат, фенитоин или етосуксимид, които се използват за лечение на пристъпи)
- топирамат (използва се за лечение на епилепсия)

Ако приемате валпроат, Вашата дневна доза Хугем ще трябва да се коригира (вижте точка 3), тъй като това може да доведе до взаимодействия с валпроат.

Хугем с алкохол

Вие не трябва да употребявате алкохол по време на лечението с Хугем, тъй като неговите ефекти може да се усилят.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Има много малко жени, приемали Хугем по време на бременността, като някои от тях са получили спонтанни аборти. Рискът от приема на Хугем по време на бременността не е известен, поради което не се препоръчва употребата на Хугем при бременни жени или жени опитващи се да забременеят.

Пациентките, приемащи Хугем не трябва да кърмят, тъй като Хугем преминава в кърмата. Наблюдавани са промени в протичането на съня при кърмачета на майки, приемащи продукта.

Шофиране и работа с машини

Хугем ще повлияе Вашата способност за шофиране или работа с машини. Не шофирайте, не работете с тежки машини и не извършвайте никакви дейности, които са опасни или изискват внимание, най-малко 6 часа след приема на Хугем. Когато приемате за първи път Хугем, преди да Ви е ясно дали това Ви прави сънлив на следващия ден, бъдете особено внимателни когато шофирате, работите с тежки машини или правите нещо друго, което може да бъде опасно или изисква пълна концентрация на вниманието.

За педиатрични пациенти, лекари, родители или обгрижващи лица се препоръчва времето за изчакване преди извършване на дейности, които изискват умствена бдителност, двигателна координация или всякакви дейности, при които може да има физически риск, да бъде по-дълго от 6 часа, в зависимост от индивидуалната чувствителност.

Хугем съдържа натрий

Това лекарство съдържа 182,24 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки грам. Това количество е еквивалентно на 9,11% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако се нуждаете от 2 g натриев оксидат (Хугем) или повече грама дневно за продължителен период, особено ако Ви е препоръчано да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

3. Как да приемате Хугем

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Важно е да използвате само спринцовката, предоставена в кутията, когато приготвяте дози Хугем. Спринцовката Хугем има две различни мерителни скали. Едната скала може да Ви бъде

по-полезна от другата, в зависимост от дозата, предписана от Вашия лекар. Като погледнете двете скали, ще видите коя от тях дава точната маркировка за Вашата доза.

Възрастни – приемачи Хугем самостоятелно

- За възрастни препоръчителната начална доза е 4,5 g всеки ден, приети като две отделни дози 2,25 g.
- Вашият лекар може постепенно да увеличи Вашата доза до максимум 9 g всеки ден, приети като две отделни дози 4,5 g.
- Приемайте Хугем перорално, два пъти всяка вечер:
 - Приемете първата доза преди лягане, а втората 2½ до 4 часа по-късно. Може да се нуждаете от будилник, за да не пропуснете втората доза.
 - Храната намалява количеството на Хугем, което се усвоява от Вашия организъм. Ето защо, е най-добре да приемате Хугем в определено време, 2 до 3 часа след хранене.
 - Пригответе и двете дози преди лягане.
 - Приемайте дозите в период до 24 часа след тяхното приготвяне.

Юноши и деца на и над 7 години, които тежат 15 kg или повече – приемачи Хугем самостоятелно

За лица на и над 7 години, които тежат 15 kg или повече, лекарят ще определи правилната доза въз основа на телесното тегло.

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза. Не превишавайте предписаната Ви доза.

Възрастни – приемачи Хугем с валпроат

Ако приемате валпроат заедно с Хугем, дозата Хугем ще бъде коригирана от Вашия лекар.

- За възрастни препоръчителната начална доза за Хугем, когато се използва заедно с валпроат, е 3,6 g всеки ден, приети като две отделни дози от по 1,8 g.
- Приемете първата доза преди лягане, а втората 2½ до 4 часа по-късно.

Юноши и деца на и над 7 години, които тежат 15 kg или повече – приемачи Хугем с валпроат

Ако приемате валпроат заедно с Хугем, дозата Хугем ще бъде коригирана от Вашия лекар.

Проблеми с бъбреците или черния дроб

- Ако имате бъбречни проблеми, трябва да спазвате диетичен режим за намаляване приема на натрий (сол). Ако имате чернодробни проблеми, началната доза трябва да бъде намалена наполовина. Вашият лекар може да повишава дозата Ви постепенно.

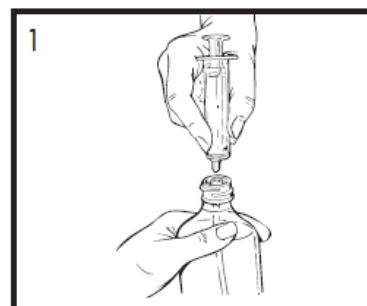
Инструкции как да разреждате Хугем

Представените по-долу инструкции обясняват как да пригответе Хугем. Моля, прочетете внимателно инструкциите и ги следвайте стъпка по стъпка. Не позволявайте деца да приготвят Хугем.

За да Ви улесним, опаковката Хугем съдържа 1 бутилка от лекарството, поставящ се на гърлото на бутилката адаптор, мерителна спринцовка (с две различни мерителни скали) и две дозираци чашки, снабдени със защитени от деца капачки.

Стъпка 1

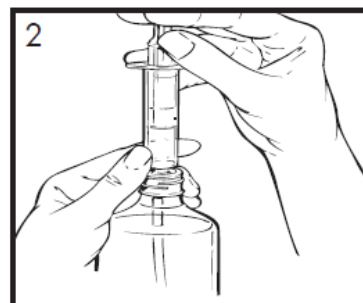
- Свалете капачката на бутилката като натиснете надолу и едновременно завъртете по посока обратна на часовниковата стрелка (наляво).



- След отстраняването на капачката поставете бутилката в изправено положение на равна повърхност.
- Бутилката е запечатана отгоре с фолио с пластмасово покритие, което трябва се свали преди първото използване.
- Дръжте бутилката в изправено положение и поставете адаптора на гърлото на бутилката. Това трябва да направите само при първото отваряне на бутилката. След това, адапторът може да бъде оставен на бутилката за следваща употреба.

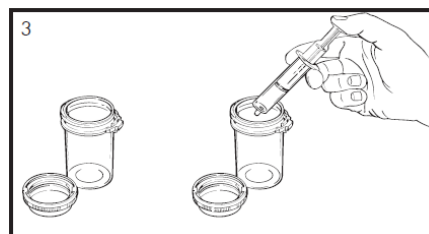
Стъпка 2

- След това, вкарайте върха на мерителната спринцовка в централния отвор на бутилката и натиснете здраво надолу.
- Задържайки бутилката и спринцовката с едната ръка, изтеглете предписаната доза с другата ръка, дърпайки буталото на спринцовката. **ЗАБЕЛЕЖКА:** лекарството няма да премине в спринцовката, ако не държите бутилката в изправено положение.



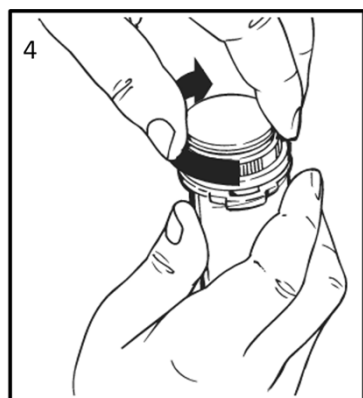
Стъпка 3

- Свалете спринцовката от централния отвор на бутилката.
- Изпразнете лекарството от спринцовката в една от предоставените в опаковката дозиращи чашки, чрез натискане на буталото. Повторете тази стъпка и за следващата дозираща чашка.
- След това добавете около 60 ml вода във всяка една от дозиращите чашки (60 ml са около 4 супени лъжици).



Стъпка 4

- Поставете предоставените капачки върху всяка една от дозиращите чашки и завъртете всяка от капачките по посока на часовниковата стрелка (надясно), докато щракне и заеме позиция, в която е защитена от отваряне от деца (Предупреждение: тъй като капачката на дозиращата чашка е на винт, само след като се чуе щракването е сигурно, че капачката е затворена така, че да е защитена от отваряне от деца).
- Изплакнете спринцовката с вода.



- Точно преди да легнете да спите:
 - Възрастните пациенти трябва да поставят втората доза близо до леглото си.
 - Родителят или лицето, обгрижващо юноши и деца на и над 7 години, не трябва да оставя втората доза близо до леглото на детето или на лесно достъпно за детето място.
 - Може да е необходимо да използвате будилник, за да не пропуснете да вземете втората си доза не по-рано от 2½ часа и не по-късно от 4 часа след първата доза.

След това:

- Свалете защитената от деца капачката от първата дозираща чашка чрез натискането ѝ надолу и едновременно ѝ завъртане по посока обратна на часовниковата стрелка (на ляво).

- Изпийте цялата първа доза, докато сте в леглото, затворете отново чашката, след което веднага легнете. За деца, които спят по-дълго от 8 часа, но по-малко от 12 часа, първата доза може да се даде, след като детето е спало 1 до 2 часа
- Когато станете или събудите детето 2½ до 4 часа по-късно, свалете капачката от втората дозираща чашка. Докато сте в леглото, изпийте цялата втора доза и легнете, за да продължите своя сън. Затворете отново втората чашка.

Ако смятате, че ефектът на Хугем е прекалено силен или прекалено слаб, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Хугем

Симптомите при предозиране с Хугем може да включват възбуда, объркване, нарушени движения, нарушено дишане, замъглено виждане, обилно изпотяване, главоболие, повръщане, нарушено съзнание, водещо до кома и гърчове, прекомерна жажда, мускулни крампи и слабост. Ако сте приели повече Хугем от това, което Ви е казано или сте го взели случайно (по невнимание), веднага потърсете медицинска помощ. Вие трябва да вземете бутилката с поставения на нея етикет, дори тя да е празна.

Ако сте пропуснали да приемете Хугем

Ако забравите да вземете първата доза, вземете я веднага щом се сетите и след това продължете, както преди. Ако пропуснете да приемете втората доза, прескочете тази доза и не приемайте Хугем преди следващата вечер. Не взимайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако не сте сигурни дали сте взели Хугем

Ако се съмнявате дали сте приели дадена доза, не прилагайте повторно дозата, за да намалите риска от предозиране

Ако сте спрели приема на Хугем

Вие трябва да продължите приема на Хугем толкова дълго, колкото е определил Вашия лекар. Вие може да възобновите катаплексичните си пристъпи при спиране на Вашето лекарство, както и да получите безсъние, главоболие, тревожност, замаяност, проблеми със съня, сънливост, халюцинации и нарушено мислене.

Ако спрете приема на Хугем за повече от 14 последователни дни, то трябва да се консултирате с Вашия лекар, тъй като трябва да подновите приема на Хугем с намалена доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възрастни – най-чести нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания (възникващи при 10% до 20% от пациентите):

- замаяност
- гадене
- главоболие

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, **трябва да кажете на Вашия лекар незабавно.**

Деца и юноши – най-чести нежелани реакции, наблюдавани при клинично проучване:

- нощно напикаване (18,3%)
- гадене (12,5%)
- повръщане (8,7%)
- намаляване на теллото (8,7%)
- намален апетит (6,7%)
- главоболие (5,8%)
- замаяност (5,8%)
- мисли за самоубийство (1%)
- чувство за психическа нестабилност (загуба на връзка с реалността) (1%)

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, **трябва да кажете на Вашия лекар незабавно.**

Нежеланите реакции при възрастни и деца са същите. Ако получите някоя от нежеланите реакции, изброени по-долу, трябва да кажете на Вашия лекар незабавно:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти):

- гадене
- замаяност
- главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- проблеми със съня, включително безсъние, необичайни сънища, сънна парализа, сънливост, нощни кошмари, ходене насън, нощно напикаване, прекомерна сънливост през деня, трудно заспиване през нощта
- усещане за опиянение, треперене, обърканост/дезориентация, замъглено зрение, нарушение на равновесието, падане, световъртеж (вертиго)
- сърцебиене, повишено кръвно налягане, задух
- повръщане, стомашни болки, диария
- анорексия, намален апетит, загуба на телло
- слабост, умора, седация
- изпотяване
- депресия
- мускулни крампи, оток
- болка в ставите, болка в гърба
- нарушение на вниманието, нарушена чувствителност, особено за допир, необичайно усещане за допир, необичаен вкус
- тревожност, нервност
- неволево изпускане на урина (уринарна инконтиненция)
- хъркане, запушване на носа
- обрив
- възпаление на синусите,
- възпаление на носа и гърлото

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- психоза (психично разстройство, което може да включва халюцинации, несвързан говор или дезорганизирано и превъзбудено поведение)
- параноя, абнормно мислене, халюцинации, възбуда, опит за самоубийство
- трудности при заспиване, неспокойни крака
- забравяне
- миоклонус (неволеви контракции на мускулите)
- неволно изпускане на фекалии
- свръхчувствителност

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- гърчове
- намалена дълбочина или честота на дишане, краткотрайно спиране на дишането по време на сън
- копривна треска
- мисли за самоубийство, обърканост, мисли за извършване на действия с насилие (включително нараняване на други хора)
- раздразнителност, агресия
- еуфорично настроение
- паническа атака
- мания/биполярно разстройство
- сухота в устата, дехидратация
- подуване на лицето (ангиоедем)
- бруксизъм (скърцане със зъби и стискане на челюстите)
- полакиурия/чести позиви за уриниране (повишена нужда от уриниране)
- тинитус (шум в ушите като звънене или бръмчене)
- разстройство на храненето, свързано със съня
- повишен апетит
- загуба на съзнание
- дискинезия (напр. неестествени, неконтролирани движения на крайниците)
- пърхот
- повишено сексуално желание
- ноктурия (прекомерно уриниране през нощта)
- усещане за задавяне

Ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, **трябва да кажете на Вашия лекар незабавно.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Хугем

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след (Годен до:). Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

След разреждане в дозиращите чашки, продуктът трябва да се използва в рамките на 24 часа.

След първото отваряне на бутилката с Хугем, всяко неизползвано количество в рамките на 90 дни, трябва да се унищожи.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Хугем

- Активната съставка е натриев оксибат. Всеки ml съдържа 500 mg натриев оксибат.
- Другите съставки са: пречистена вода, ябълчна киселина, натриев хидроксид.

Как изглежда Хугем и какво съдържа опаковката

Хугем се предлага в 240 ml тъмна пластмасова бутилка, съдържаща 180 ml перорален разтвор, затворена със защитена от деца капачка. При отпускане, бутилката е запечатана отгоре, под капачката, с фолио с пластмасово покритие. Всяка опаковка съдържа една бутилка, поставящ се на гърлото на бутилката адаптор (PIBA), пластмасова мерителна спринцовка, две дозиращи чашки със защитени от деца капачки.

Хугем е бистър до леко опалесцентен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Белгия.

Производител

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine l'Alleud, Белгия

Вие трябва да сте получили от Вашия лекар информационен пакет за Хугем, включващ брошура „Как да приемате Хугем”, информационен лист за пациента с често задавани въпроси и сигнална карта на пациента.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV
Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV
Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.
Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.
Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.
Tel: +356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH
Tel: + 49 / (0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.
Tel.: +31 / (0)76-573 11 40

Eesti

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Norge

UCB Nordic A/S
Tel: +45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 66

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija

UCB Pharma Oy Finland
Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda
Tel: + 351 / 21 302 5300

România

UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: +40 21 300 29 04

Slovenija

Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland
Puh/ Tel: + 358 9 2514 4221

Sverige

UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

United Kingdom (Northern Ireland)

UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>