

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xyrem 500 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml roztoku obsahuje 500 mg natriumoxybátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Perorálny roztok je číry až mierne opaleskujúci.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba narkolepsie s kataplexiou u dospelých pacientov, u dospievajúcich a detí vo veku od 7 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať a udržiavať pod vedením lekára so skúsenosťou s liečbou narkolepsie. Lekár sa musí presne riadiť podľa kontraindikácií, varovaní a bezpečnostných opatrení.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná začiatková dávka je 4,5 g natriumoxybátu 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 9 g/deň, rozdelenú do dvoch rovnakých dávok po 4,5 g/dávka, zvýšením alebo znížením dávky po 1,5 g/deň (t.j. po 0,75 g/dávka). Medzi jednotlivými zvyšovaniami dávky sa odporúča interval minimálne jeden až dva týždne. Dávka 9 g/deň sa nemá prekročiť z dôvodu možného výskytu závažných príznakov pri dávkach 18 g/deň alebo vyšších (pozri časť 4.4).

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

Ak sa natriumoxybát užíva súbežne s valproátom (pozri časť 4.5), odporúča sa zníženie dávky natriumoxybátu o 20 %. Ak sa natriumoxybát užíva súbežne s valproátom, odporúčaná začiatková dávka natriumoxybátu je 3,6 g/deň podávaná perorálne v dvoch rovnako rozdelených dávkach približne po 1,8 g. Ak je súbežné podávanie natriumoxybátu s valproátom odôvodnené, je potrebné sledovať odpoveď a znášanlivosť pacienta a podľa toho upraviť dávku (pozri časť 4.4).

Vysadenie Xyremu

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

Pokiaľ pacient ukončí 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 natriumoxybátu starostlivo monitorovaní z dôvodu zhoršenia motorickej a /alebo kognitívnej funkcie (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U všetkých pacientov s poškodením 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 poškodením obličiek sa má zvážiť odporúčanie na zníženie príjmu sodíka (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Dospievajúci a deti vo veku od 7 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 15 kg:

Xyrem sa podáva perorálne dvakrát od večera (v noci). Odporúčané dávkovanie je uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Odporúčaná počiatková dávka a titrácia natriumoxybátu u pediatrických pacientov

Telesná hmotnosť pacienta	Počiatková celková denná dávka (užívaná v 2 rozdelených dávkach)*	Titračná schéma (po klinický účinok)	Odporúčaná maximálna celková denná dávka
15 kg – < 20 kg	≤ 1 g/deň	≤ 0,5 g/deň/týždeň	0,2 g/kg/deň
20 kg – < 30 kg	≤ 2 g/deň	≤ 1 g/deň/týždeň	
30 kg – < 45 kg	≤ 3 g/deň	≤ 1 g/deň/týždeň	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/deň	≤ 1,5 g/deň/týždeň	9 g/deň

* Pred spaním a po 2,5 až 4 hodinách. Deťom, ktoré v noci spia viac ako 8 hodín, možno natriumoxybát podať neskôr než pred spaním, a to počas noci v dvoch rovnako rozdelených dávkach s časovým odstupom 2,5 až 4 hodiny medzi jednotlivými dávkami.

Dávka sa má postupne titrovať na účinnú na základe účinnosti a znášanlivosti (pozri časť 4.4). Odporúča sa časový odstup minimálne jeden až dva týždne medzi zvýšením dávky. Odporúčania týkajúce sa natriumoxybátu u pediatrických pacientov (počiatková dávka, titračná schéma a maximálna dávka) vychádzajú z telesnej hmotnosti. Preto sa má u pacientov v pravidelných intervaloch kontrolovať telesná hmotnosť, najmä počas titrácie, aby sa zabezpečilo podanie vhodnej dávky natriumoxybátu.

U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg je odporúčaná maximálna celková denná dávka 0,2 g/kg/deň. U pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 45 kg je maximálna celková denná dávka 9 g/deň.

Ak sa natriumoxybát užíva súbežne s valproátom (pozri časť 4.5), odporúča sa zníženie dávky natriumoxybátu o 20 %, napr. 4,8 g/deň namiesto 6 g/deň.

Bezpečnosť a účinnosť natriumoxybátu u detí mladších ako 7 rokov nebola stanovená, a preto sa neodporúča podávať natriumoxybát pacientom mladším ako 7 rokov. Deti s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg nemajú užívať natriumoxybát.

Spôsob podávania

Xyrem sa má užívať perorálne pred spaním a druhá dávka s odstupom 2,5 až 4 hodín. Odporúča sa pripraviť obe dávky Xyremu v rovnakom čase pred spaním.

Xyrem sa na použitie dodáva s kalibrovanou odmernou striekačkou a s dvoma 90 ml dávkovacími pohármi s detskými bezpečnostnými uzávermi. Každá odmeraná dávka Xyremu sa musí pred požitím pripraviť do dávkovacieho pohára a pred požitím zriediť so 60 ml vody.

Keďže jedlo významne znižuje biologickú dostupnosť nátriumoxybátu, dospelí aj pediatrickí pacienti majú jesť najmenej niekoľko hodín (2-3) pred užitím prvej dávky Xyremu pred spaním. Dospelí a pediatrickí pacienti majú vždy dodržiavať rovnaký čas odstavu užívania dávky lieku od jedla. Dávky lieku sa majú použiť do 24 hodín po príprave, 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

Xyrem má potenciál spôsobiť útlm dýchania.

Respiračná a CNS depresia

Nátriumoxybát má tiež potenciál vyvolať útlm dýchania. U pacientov sa má pred liečbou vykonať vyšetrenie zamerané na spánkové apnoe a pri zvažovaní liečby je potrebná opatrnosť. U zdravého dobrovoľníka bolo po jednorazovom užití 4,5 g nalačno pozorované apnoe a útlm dýchania (dvojnásobok odporúčenej začiatkovej dávky). Počas sledovania po uvedení lieku na trh sa pozorovalo, že užívanie nátriumoxybátu môže predisponovať pacientov k pocitu dusenia počas spánku. 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. Počas liečby je potrebné sledovať, či sa u pacientov nevyskytujú prejavy útlmu dýchania. Pacienti s BMI ≥ 40 kg/m² sa majú pri užívaní nátriumoxybátu starostlivo sledovať z dôvodu vyššieho rizika spánkového apnoe.

Približne 80 % pacientov, ktorí dostávali nátriumoxybát počas klinických štúdií, zotrvalo v užívaní CNS stimulancia. Nie je známe, či to ovplyvnilo dýchanie v noci. Pred zvýšením dávky nátriumoxybátu (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 nátriumoxybátu.
- *Alkohol a lieky s tlmivým účinkom na CNS*
Kombinované používanie alkoholu alebo akýchkoľvek liekov s tlmivým účinkom na CNS s nátriumoxybátom môže mať za následok zosilnenie tlmivých účinkov nátriumoxybátu na CNS, rovnako ako aj zvýšené riziko respiračnej depresie. Preto je potrebné upozorniť pacientov, aby nepožívali alkohol spolu s nátriumoxybátom.
- *Gamma hydroxybutyrát (GHB) inhibitory dehydrogenázy*
Opatrnosť je potrebná u pacientov liečených súbežne valproátom alebo inými inhibítormi GHB dehydrogenázy, pretože pri podávaní nátriumoxybátu súbežne s valproátom sa pozorovali farmakokinetické a farmakodynamické interakcie (pozri časť 4.5). Ak je súbežné používanie odôvodnené, je potrebné zvážiť úpravu dávky (pozri časť 4.2). Navyše sa má starostlivo sledovať odpoveď a znášanlivosť pacienta a podľa toho sa má upraviť dávka.

- Topiramát
Existuje klinický nález (klinické nálezy) kómy a zvýšenej plazmatickej koncentrácie GHB po súbežnom podaní nátriumoxybátu s topiramátom. Preto treba pacientov varovať, aby neužívali topiramát spolu s nátriumoxybátom (pozri časť 4.5).

Potenciál zneužívania a závislosti

Nátriumoxybát, 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 nátriumoxybátom vysadiť.

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

Pacienti s porfýriou

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

Neuropsychiatrické príhody

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

Vznik depresie u pacientov liečených nátriumoxybátom si vyžaduje starostlivé a okamžité zhodnotenie. Pacienti s afektívnymi poruchami (vrátane depresívnej poruchy, anxiózy a bipolárnej poruchy), pokusom o samovraždu a psychózou v predchádzajúcej anamnéze sa majú mimoriadne starostlivo monitorovať z dôvodu vzniku depresívnych symptómov a/alebo suicídálnej ideácie pri užívaní nátriumoxybátu. Pri epizóde veľkej depresie je používanie nátriumoxybátu kontraindikované (pozri časť 4.3).

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

U pacientov liečených nátriumoxybátom 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 akejkolvek inej špecifickej zdravotnej poruche. U každého pacienta s námesačnosťou sa má zohľadniť riziko poranenia alebo sebapoškodzovania. Preto sa majú epizódy námesačnosti úplne vyšetriť a zvážiť vhodné opatrenia.

Pediatrická populácia:

Monitorovanie počas titračnej fázy

Počas titrácie sa má pri každom zvýšení dávky dôkladne monitorovať pacientova znášanlivosť, najmä vzhľadom na potenciálne prejavy útlmu centrálného nervového systému a útlmu dýchania. K dôkladnému monitorovaniu má patriť aj to, aby rodič/opatrovateľ na základe sledovania dýchania u dieťaťa a po užití nátriumoxybátu posúdil, či sa počas prvých dvoch hodín nevyskytuje akákoľvek abnormalita dýchania, napríklad prudké dýchanie, spánkové apnoe, cyanóza pier/tváre. Ak sa zistí abnormalita dýchania, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc. Ak sa po prvej dávke zistí akákoľvek abnormalita, druhá dávka sa nesmie podať. Ak sa nezistí žiadna abnormalita, môže sa podať druhá dávka. Druhá dávka sa má podať najskôr po uplynutí 2,5 hodín od užitia prvej dávky a najneskôr do 4 hodín od užitia prvej dávky. V jednotlivých prípadoch, napr. ak nie je isté, či rodič/opatrovateľ dokáže dôkladne monitorovať, ako je popísané, neodporúča sa podávať nátriumoxybát, pokiaľ nie je možné zabezpečiť lekárske dohľad nad liečbou.

Ak máte pochybnosti o podaní dávky, dávku znovu nepodávajte, aby sa znížilo riziko predávkovania.

Úbytok telesnej hmotnosti

Úbytok telesnej hmotnosti je u pacientov liečených nátriumoxybátom častý (pozri časť 4.8). U pediatrických pacientov je dôležité v pravidelných intervaloch kontrolovať ich telesnú hmotnosť, najmä počas titrácie dávky, aby sa zabezpečilo podávanie vhodnej dávky nátriumoxybátu (pozri časť 4.2).

Neuropsychiatrické udalosti

U detí a dospievajúcich sa pred začatím liečby nátriumoxybátom vyžaduje mimoriadne dôkladné posúdenie možných suicidálnych alebo depresívnych stavov (pozri časť 4.8) a sledovanie akýchkoľvek udalostí vyžadujúcich si liečbu.

Alkohol a látky s tlmivým účinkom na CNS

Vzhľadom na riziko vyplývajúce z požívania alkoholu u dospievajúcich upozorňujeme, že alkohol môže u detí – dospievajúcich užívajúcich nátriumoxybát znásobiť tlmiaci účinok nátriumoxybátu na CNS a dýchanie (pozri časť 4.5).

Príjem sodíka

Tento liek obsahuje 182,24 mg sodíka v každej 1 g dávke nátriumoxybátu, čo zodpovedá 9,11 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 82 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Xyrem sa považuje za obsahujúci vysokú dávku sodíka. To je potrebné obzvlášť zvážiť u osôb, ktorým bola odporúčaná diéta s nízkym obsahom soli.

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

Starší pacienti

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

Pacienti s epilepsiou

U pacientov liečených nátriumoxybátom boli pozorované záchvaty. U pacientov s epilepsiou nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť nátriumoxybátu, preto sa jeho použitie neodporúča.

Rebound fenomén a syndróm z vysadenia

Účinky vysadenia nátriumoxybátu sa systematicky nehodnotili v kontrolovaných klinických štúdiách. U niektorých pacientov sa môže po ukončení liečby nátriumoxybátom vrátiť kataplexia s vyššou frekvenciou, môže to však byť v dôsledku normálnej variability tejto choroby. Aj keď skúsenosti z klinických štúdií s nátriumoxybátom 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.

Vzdelávacie materiály

S cieľom pomôcť lekárom predpisujúcim liek a poskytnúť pacientom/opatrovateľom dôležité informácie o Xyreme budú im poskytnuté vzdelávacie materiály. Materiály predovšetkým zdôraznia to, že u pediatrických pacientov je potrebné vykonať počiatočné posúdenie ich rastu a schopnosti učiť sa, a že okrem akýchkoľvek vedľajších účinkov je potrebné nahlásiť poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti dieťaťa aj každú zmenu v správaní (sociálnom a vzdelávacom).

4.5 Liekové a iné interakcie

Kombinované použitie alkoholu s nátriumoxybátom môže viesť k zosilneniu tlmivých účinkov nátriumoxybátu na centrálny nervový systém. Je potrebné upozorniť pacientov, aby nepoživali žiadne alkoholické nápoje v kombinácii s nátriumoxybátom.

Nátriumoxybát 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 nátriumoxybátom (jednorazová dávka 2,25 g) a lorazepamom (jednorazová dávka 2 mg) a zolpidemiumtartarátom (jednorazová dávka 5 mg) nepreukázali žiadne farmakokinetické interakcie. Po súbežnom podávaní nátriumoxybátu (2,25 g) a lorazepamu (2 mg) sa pozorovala zvýšená ospalosť. Farmakodynamická interakcia so zolpidedom sa nehodnotila. Keď sa kombinujú vyššie dávky až do 9 g/deň nátriumoxybátu 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 nátriumoxybátom (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 nátriumoxybátu 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 nátriumoxybátom (jednorazová dávka 2,25 g) a antidepresívami protriptylínhydrochloridom (jednorazová dávka 10 mg) a duloxetínom (60 mg v rovnovážnom stave). Pri porovnávaní jednorazových dávok samotného nátriumoxybátu (2,25 g) a nátriumoxybátu (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 nátriumoxybátu nemožno vylúčiť. Pomer nežiaducich reakcií sa zvýšil, keď sa nátriumoxybát podával súbežne s tricyklickými antidepresívami.

Modafinil

Lieková interakčná štúdia u zdravých dospelých nepreukázala žiadne farmakokinetické interakcie medzi nátriumoxybátom (jednorazová dávka 4,5 g) a modafinilom (jednorazová dávka 200 mg). Približne 80 % pacientov v klinických štúdiách s narkolepsiou sa nátriumoxybát 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 nátriumoxybátu. Nie je preto potrebná úprava dávky nátriumoxybátu, ak sa podáva súbežne s inhibítormi protónovej pumpy.

Ibuprofén

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

Diklofenak

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

Inhibitory GHB dehydrogenázy

Keďže sa nátriumoxybát 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 nátriumoxybátu (6 g denne) s valproátom (1 250 mg denne) malo za následok zvýšenie systémovej expozície nátriumoxybátu 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 a znášanosť pacienta a v prípade potreby podľa toho upraviť dávku (pozri časť 4.2).

Topiramát

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

Štúdie *in vitro* so zlúčenými ľudskými pečňovými mikrozómami naznačujú, že nátriumoxybát významne neinhbuje aktivity ľudských izoenzýmov (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách neukázali žiadne dôkazy teratogenity, ale v štúdiách na potkanoch aj králikoch sa pozorovalo odumieranie embryí (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/neonatólnu toxicitu nátriumoxybátu.

Nátriumoxybát sa v tehotenstve neodporúča.

Dojčenie

Nátriumoxybát 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 nátriumoxybátu na nervový systém. Nátriumoxybát sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o vplyve nátriumoxybátu na fertilitu. Štúdie u samcov a samíc potkanov s dávkami až do 1 000 mg/kg/deň GHB nepreukázali žiadny dôkaz o nežiaducich účinkoch na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nátriumoxybát má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Minimálne 6 hodín po užití nátriumoxybátu pacienti nesmú vykonávať činnosti, ktoré si vyžadujú úplnú duševnú bdelosť alebo motorickú koordináciu, ako je obsluha strojov alebo vedenie vozidiel. Keď pacienti po prvýkrát začínajú užívať nátriumoxybát, 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.

Lekárom a rodičom alebo opatrovateľom sa odporúča, aby v prípade pediatrických pacientov s dennou dávkou v pomere k telesnej hmotnosti prevyšujúcou 0,1 g/kg/deň počkať aj dlhšie ako 6 hodín v závislosti od individuálnej citlivosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrnný bezpečnostný profil

Klinické štúdie

Profil bezpečnosti bol kvalitatívne rovnaký v štúdiách u dospelých aj u pediatrickej populácie.

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

U dospelých bola účinnosť a bezpečnosť nátriumoxybátu v liečbe príznakov narkolepsie 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 fibromyalgie nátriumoxybátu u dospelých sa uskutočnili dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie s paralelnými skupinami, dve štúdie fázy 3 a jedna fázy 2. Okrem toho sa u zdravých dospelých jedincov uskutočnili randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, skrížené interakčné štúdie s ibuprofénom, diklofenakom a valproátom a sú zhrnuté v časti 4.5.

Skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh

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, nespavosť, stredný stupeň nespavosti, nervozita

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

Neznáme: samovražedné predstavy, 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, pocit dusenia

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 hmotnosť

Úrazy, otravy, komplikácie liečebného postupu

Časté: pád

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U niektorých pacientov sa môže po ukončení liečby nátriumoxybátom vrátiť kataplexia s vyššou frekvenciou, môže to však byť v dôsledku normálnej variability tejto choroby. Aj keď skúsenosti z klinických štúdií s nátriumoxybátom 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.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatická populácia

U pediatickej populácie bola účinnosť a bezpečnosť nátriumoxybátu v liečbe narkolepsie s príznakmi kataplexie stanovená v 2./3. fáze dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej, multicentrickej klinickej štúdií s vysadzovaním.

V klinickej štúdií u detí a dospelých boli najčastejšie hlásené súvisiace udalosti vyžadujúce si liečbu (TEAE) enuréza (18,3 %), nevoľnosť (12,5 %), vracanie (8,7 %) a úbytok telesnej hmotnosti (8,7 %), znížená chuť na jedlo (6,7 %), bolesť hlavy (5,8 %), závrat (5,8 %). Boli hlásené aj prípady suicídálnej ideácie (1 %) a akútnej psychózy (1 %) ako nežiaduce reakcie na liek (pozri časti 4.4 a 5).

U niektorých detí vo veku od 7 do < 18 rokov sledovanie po uvedení na trh preukázalo, že podávanie nátriumoxybátu bolo prerušené pre abnormálne správanie, agresivitu a zmeny nálad.

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 nátriumoxybátom sú obmedzené. Väčšina údajov pochádza z nepovoleného používania GHB. Nátriumoxybát je sodná soľ GHB. Prípady 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 prehlbenie kómy, ako aj acidóza. Boli opísané myoklónia a tonicko-klonické kŕče. Existujú hlásenia o porušených 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 šlachové reflexy zostávajú intaktné. Bradykardia reaguje na intravenózne podanie atropínu. Prípady hypernatremie s metabolickou alkalózou boli hlásené v súvislosti so súbežným používaním infúzie NaCl.

Liečba

Ak je podozrenie na ďalšie pozitívne 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 hlbkej 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 nátriumoxybátu. Nie je k dispozícii postačujúci dôkaz pre odporúčenie použitia naloxónu v liečbe predávkovania GHB. Použitie hemodialýzy a ďalších foriem mimotelového odstránenia lieku pri predávkovaní nátriumoxybátom sa neštudovalo, ale bolo hlásené v prípadoch acidózy v dôsledku predávkovania GHB. Vzhľadom na rýchly metabolizmus nátriumoxybátu nemusia však byť tieto opatrenia odôvodnené.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Nátriumoxybát 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 nátriumoxybát účinkuje na kataplexiu, nie je známy, avšak predpokladá sa, že nátriumoxybát pôsobí podporou spánku s pomalými (delta) vlnami a konsolidáciou nočného spánku. Nátriumoxybát podaný pred nočným spánkom zvyšuje spánok štádia 3 a 4 a zvyšuje spánkovú latenciu, zatiaľ čo znižuje frekvenciu nástupu spánkových periód REM (SOREMP). Ďalšie mechanizmy, ktoré dosiaľ neboli objasnené, sa môžu tiež podieľať na účinku lieku. Viac ako 80 % pacientov v databáze klinických štúdií zotrvalo na súbežnom užívaní psychostimulancií.

Dospelí

Účinnosť nátriumoxybátu 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 užívala každý večer pred spaním a druhá dávka sa užívala o 2,5 až 4 hodiny neskôr.

Tabuľka 2 Súhrn klinických štúdií uskutočnených s nátriumoxybátom v liečbe narkolepsie

Štúdia	Primárne parametre účinnosti	N	Sekundárne parametre účinnosti	Trvanie	Aktívna liečba a dávka (g/d)
Štúdia 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/spánková architektúra/ kataplexia/Naps/FOSQ	8 týždňov	Nátriumoxybát 4,5 - 9
Štúdia 2	EDS (MWT)	231	Spánková architektúra/ ESS/CGIc/Naps	8 týždňov	Nátriumoxybát 6 - 9 Modafinil 200-600 mg
Štúdia 3	Kataplexia	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 týždne	Nátriumoxybát 3 - 9
Štúdia 4	Kataplexia	55	žiadne	4 týždne	Nátriumoxybát 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 3 Súhrn výsledkov ESS v štúdiu 1

Epworthská spánková škála (ESS; rozsah 0-24)				
Skupina s dávkou [g/d (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 4 Súhrn výsledkov CGI-cv štúdiu 1

Celkový klinický dojem zmeny (CGI-c)		
Skupina s dávkou [g/d (n)]	Respondenti* N (%)	Zmena oproti počiatkovému 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-cboli analyzované s definovaním respondentov ako pacientov, ktorí vykázali veľmi výrazné alebo výrazné zlepšenie.

Štúdia 2 porovnávala účinok perorálne užívaného natriumoxybátu, modafinilu a natriumoxybátu + 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. Natriumoxybát 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 5 Súhrn výsledkov MWT v štúdiu 2

ŠTÚDIA 2				
Skupina s dávkou	Počiatkový stav	Koncový bod	Priemerná zmena oproti počiatkovému stavu	Koncový bod v porovnaní s placebom
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoxybát (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoxybát + 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 počiatkovom stave. Primárnym parametrom účinnosti bola v tejto štúdiu frekvencia záchvatov kataplexie.

Tabuľka 6 Súhrn výsledkov v štúdiu 3

Dávka	Počet osôb	Záchvaty kataplexie		
		Počiatkový stav	Medián zmeny od počiatkového stavu	Zmena oproti počiatkovému stavu v porovnaní s placebom (p-hodnota)
Štúdia 3				
		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 nátriumoxybát v otvorenom usporiadaní počas 7 až 44 mesiacov. Pacienti boli randomizovaní k pokračovaniu v liečbe nátriumoxybátom v ich obvyklej dávke alebo placebom. Štúdia 4 bola usporiadaná špecificky ku zhodnoteniu kontinuálnej účinnosti nátriumoxybátu po dlhodobej liečbe. Primárnym parametrom účinnosti bola v tejto štúdiu frekvencia záchvatov kataplexie.

Tabuľka 7 Súhrn výsledkov v štúdiu 4

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

V štúdiu 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.

Pediatrická populácia

Účinnosť nátriumoxybátu u pediatrickej populácie s narkolepsiou s kataplexiou bola stanovená v dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, randomizovanom, multicentrickom skúšaní s vysadzovaním.

Táto klinická štúdia preukázala klinickú účinnosť nátriumoxybátu pri liečbe kataplexie a nadmernej ospalivosti počas dňa (EDS) pri narkolepsii u pediatrických účastníkov.

Bolo randomizovaných 63 pacientov do populácie na hodnotenie účinnosti, pričom primárnym ukazovateľom účinnosti v tomto skúšaní bola zmena v počte kataplektických záchvatov za týždeň v intervale od posledných dvoch týždňov obdobia so stabilnou dávkou po dvojito zaslepené obdobie.

Počas dvojito zaslepeného obdobia medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatkovému stavu (t. j. posledné 2 týždne obdobia so stabilnou dávkou) v počte kataplektických záchvatov za týždeň bol 12,71 (3,44; 19,77) u pacientov randomizovaných pre užívanie placeba a 0,27 (-1,00; 2,50) u pacientov randomizovaných pre užívanie nátriumoxybátu.

Tabuľka 8 Prehľad výsledkov z klinickej štúdie 13-005 u detí/dospievajúcich

Liečebná skupina	Počet pacientov	Počet kataplektických záchvatov za týždeň (medián)		
		Počiatkový stav (t. j. posledné 2 týždne obdobia so stabilnou dávkou)	Dvojito zaslepené obdobie	Zmena oproti počiatkovému stavu
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Nátriumoxybát	31	3,50	3,77	0,27
p-hodnota				< 0,0001

Pri analýzach primárneho ukazovateľa vo vedľajších skupinách podľa veku (7 – 11 rokov a 12 – 17 rokov) boli pozorované podobné výsledky. Počas obdobia dvojito zaslepenej liečby u účastníkov vo veku 7 až 11 rokov medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatkovému stavu v počte kataplektických záchvatov za týždeň bol 18,32 (7,58; 35,75) u účastníkov randomizovaných pre užívanie placeba a 0,13 (-1,15; 2,05) u účastníkov randomizovaných pre užívanie nátriumoxybátu ($p < 0,0001$). Počas obdobia dvojito zaslepenej liečby u účastníkov vo veku 12 až 17 rokov medián (Q1, Q3) zmeny oproti počiatkovému stavu v počte kataplektických záchvatov za týždeň bol 9,39 (1,08; 16,12) u účastníkov randomizovaných pre užívanie placeba a 0,58 (-0,88; 2,58) u účastníkov randomizovaných pre užívanie nátriumoxybátu ($p = 0,0044$).

Počas obdobia dvojito zaslepenej liečby medián (Q1, Q3) zmeny v sekundárnom ukazovateli (zmena v skóre dosiahnutom v ESS) oproti počiatkovému stavu (ktorá nastala pri 3. návšteve – na konci obdobia so stabilnou dávkou) pri skóre dosiahnutom v Epworthovej stupnici na hodnotenie ospalivosti u detí a dospievajúcich (ESS-CHAD) bol 3,0 (1,0; 5,0) u účastníkov randomizovaných pre užívanie placeba a 0,0 (-1,0; 2,0) u účastníkov randomizovaných pre užívanie nátriumoxybátu. Porovnanie kategoriálnej zmeny oproti počiatkovému stavu pri jednotlivých liečbach bolo štatisticky významné ($p = 0,0004$) pri analýze pomocou modelu ANCOVA obsahujúceho liečbu ako faktor a kategoriálnu počiatkovú hodnotu ako kovariát. Účastníci randomizovaní pre užívanie placeba mali pri počiatkovom stave v priemere vyššie skóre v ESS (CHAD) v porovnaní s účastníkmi užívajúcimi nátriumoxybát.

Tabuľka 9 Prehľad skóre dosiahnutého v ESS (CHAD) počas obdobia dvojito zaslepenej liečby (populácia na hodnotenie účinnosti)

Liečebná skupina	Počet pacientov	Zmena v skóre v ESS (CHAD) (medián)		
		Počiatkový stav (3. návšteva – koniec obdobia so stabilnou dávkou)	Koniec obdobia dvojito zaslepenej liečby (4. návšteva)	Zmena oproti počiatkovému stavu
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Nátriumoxybát	31	8,0	9,0	0,0
p-hodnota				0,0004

Skratky: ESS (CHAD) = Epworthova stupnica na hodnotenie ospalivosti u detí a dospievajúcich

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nátriumoxybát sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje; absorpcia je oneskorená a znížená jedlom s vysokým obsahom tuku. 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

Nátriumoxybát 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 nátriumoxybátu stúpajú s rastúcou dávkou viac ako proporcionálne. Jednorazové dávky vyššie než 4,5 g sa neštudovali. Podanie nátriumoxybátu bezprostredne po jedle s vysokým obsahom tukov viedlo k oneskorenej absorpcii (priemerný T_{max} stúpol z 0,75 hod. na 2,0 hod.) a k zníženiu vrcholovej plazmatickej hladiny (C_{max}) priemerne o 58 % a systémovej expozície (AUC) o 37 %.

Distribúcia

Nátriumoxybát je hydrofilná zlúčenina so zdanlivým distribučným objemom v priemere 190–384 ml/kg. Pri koncentráciách nátriumoxybátu v rozmedzí od 3 do 300 µg/ml sa viaže menej než 1 % na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Štúdie na zvieratách ukazujú, že metabolizmus je hlavnou eliminačnou dráhou pre nátriumoxybát, ktorý tvorí prostredníctvom cyklu trikarboxylových kyselín (Krebsov cyklus) a sekundárne β -oxidáciou oxid uhličitý a vodu. V primárnej dráhe je obsiahnutý cytozólový enzým spojený s $NADP^+$, GHB (gama-hydroxybutyrát) dehydrogenáza, ktorý katalyzuje premenu nátriumoxybátu 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 α -ketoglutarátu. Alternatívna biotransformačná dráha zahŕňa β -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 pečňovými mikrozómami poukazujú, že nátriumoxybát 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 nátriumoxybátu 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.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Hlavné farmakokinetické vlastnosti nátriumoxybátu u pediatrických účastníkov sú rovnaké ako vlastnosti hlásené vo farmakokinetických štúdiách nátriumoxybátu u dospelých.

Pediatrickí a dospelí účastníci užívajúci rovnakú dávku v mg/kg majú podobné profily plazmatickej koncentrácie a času (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Keďže obličky nemajú významnú úlohu vo vylučovaní nátriumoxybátu, nebola uskutočnená žiadna farmakokinetická štúdia u pacientov s poškodením obličiek; nepredpokladá sa žiadny vplyv funkcie obličiek na farmakokinetiku nátriumoxybátu.

Porucha funkcie pečene

Nátriumoxybát prechádza významným presystémovým („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). Začiatková dávka sa má znížiť na polovicu u všetkých pacientov s poruchou funkcie pečene a odpoveď na zvýšenie dávky sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.2).

Rasa

Vplyv rasy na metabolizmus nátriumoxybátu sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Opakované podávanie nátriumoxybátu potkanom (90 dní a 26 týždňov) a psom (52 týždňov) nevedlo k žiadnym významným nálezom pri biochemickom vyšetrení a makroskopickej či mikroskopickej patológii. Klinické príznaky 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. Nátriumoxybát nebol v *in vivo* a *in vitro* rozboroch mutagénny ani klastogénny.

Gama butyrolaktón (GBL), pro-liečivo GHB sa testoval v expozičných podobných očakávaným u človeka (1,21-1,64 krát) 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 spermie a nespôsobil embryo-fetálnu toxicitu u potkanov exponovaných do 1000 mg/kg/deň GHB (1,64 násobok expozičie u človeka kalkulovanej pre zvieratá, ktoré nie sú plodné). Perinatálna mortalita bola zvýšená a priemerná hmotnosť mláďat bola znížená počas periódy laktácie u vysoko dávkovaných F₁ zvierat. Súvislosť týchto vývojových defektov s maternálnou toxicitou sa nemohla stanoviť. U králikov sa pozorovala mierna fetotoxicita.

V 10-týždňovej klinickej štúdiu zameranej na toxicitu po opakovanom podaní dávky u mláďat potkanov liečených od 21. po 90. deň po narodení mal nátriumoxybát nežiaduce účinky vrátane úmrtnosti počas prvého týždňa liečby, keď tieto zvieratá mali 21 až 27 dní, čo zodpovedá približnému veku 3 – 4 rokov u detí. Akútna toxicita sa vyskytla pri expozičných nižších než očakávaných u pediatrických pacientov a úmrtnosti predchádzali klinické príznaky súvisiace s nátriumoxybátom (bradypnoe, hlboké dýchanie, znížená aktivita, nekoordinovaná chôdza, porucha reflexu vzpriamenia sa) v súlade s jeho očakávanou farmakológiou. Dôvod tejto relatívne silnejšej toxicity počas prvého týždňa liečby nie je úplne jasný. Mohlo by to súvisieť s tým, že mláďatá podľa všetkého vykazujú vyššiu systémovú expozičiu ako staršie mladé potkany. Môže to byť tiež spôsobené vyššou citlivosťou mláďat na nátriumoxybát v porovnaní so staršími juvenilnými a dospelými potkanmi a/alebo fenoménom vývinu tolerancie. Takisto bola pozorovaná znížená telesná hmotnosť a príjem potravy, podobne ako u dospelých, s ďalšími respiračnými príznakmi (hlboké a pomalé dýchanie). Nátriumoxybát nemal nežiaduce účinky na rast a vývin pri expozičii v miere do 2- až 4-násobku expozičie, ktorá sa očakáva pri maximálnej odporúčanej dávke u pediatrických účastníkov (200 mg/kg/deň u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 45 kg alebo 9 g/deň u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou \geq 45 kg).

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

čistená voda
kyselina jablčná na úpravu pH
hydroxid sodný na úpravu pH

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 a špeciálne zariadenie na použitie

180 ml roztoku v oválnej PET 240 ml fľaši jantárovej farby, ktorá je dodávaná s tesnením z plastickej hmoty/fólie a uzatvorená detským bezpečnostným uzáverom zloženým z HDPE/polypropylénu s vnútornou vložkou z drevitej lepenky.

Každá papierová škatuľa obsahuje jednu fľašu, tlakový adaptér fľaše, kalibrovanú odmerku (polypropylénová striekačka), dva polypropylénové dávkovacie poháre a dva HDPE uzávery s detským bezpečnostným závitom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/312/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. októbra 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. septembra 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na tlačivo lekárskeho predpisu označené šikmým modrým pruhom s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods.7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) má vytvoriť vzdelávací program pre Xyrem na zaistenie, aby lekári, ktorí budú predpisovať Xyrem, poznali dávkovanie Xyremu a dôležité riziká. Päť zložiek tohto komplexného programu sú:

- Kontrolný zoznam pre zdravotníckych pracovníkov (t.j. formulár pre začatie liečby a návštevy súvisiace s ďalším sledovaním): má upozorniť lekárov na kontrolu nasledovného:
 - a. kontraindikácií, upozornení a opatrení v SmPC a obzvlášť zdôrazniť, že Xyrem môže spôsobiť depresiu CNS a dýchania, že alkohol môže zosilniť depresiu CNS a že Xyrem má potenciál k zneužívaniu.
 - b. V prípade pediatrických pacientov: telesná výška, hmotnosť, učenie sa, sociálne a psychiatrické správanie sa.

- Často kladené otázky (Frequently Asked Questions, FAQ) pre pacientov (potrebné poskytnúť pacientovi): majú poskytnúť pacientom odpovede na niektoré otázky, ktoré môžu mať o užívaní Xyremu.
- Pokyny pre pacientov týkajúce sa podávania nátriumoxybátu (potrebné poskytnúť pacientovi): majú poskytnúť pacientom informácie týkajúce sa použitia Xyremu.
- Pokyny ku Xyremu pre pediatrických pacientov a ich opatrovateľov, ktoré majú poskytovať informácie o bezpečnom používaní nátriumoxybátu a manipulácii s nátriumoxybátom.
- Kartička s upozornením pre pacienta (potrebné poskytnúť pacientovi): má upozorniť pacientov, opatrovateľov a lekárov na dôležité bezpečnostné informácie týkajúce sa použitia Xyremu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zavedie program kontrolovanej distribúcie, ktorý zvýši existujúce kontroly pre Xyrem a umožní dosiahnutie populácie pacientov s narkolepsiou a zároveň minimalizuje riziko, aby sa Xyrem dostal tým, ktorí by ho chceli zneužiť.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

Papierová škatuľa a fľaška

1. NÁZOV LIEKU

Xyrem 500 mg/ml perorálny roztok
nátriumoxybát

2. LIEČIVO

Každý ml roztoku obsahuje 500 mg nátriumoxybátu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Vysoký obsah sodíka – pozri ďalšie informácie v písomnej informácii pre používateľa

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Jedna fľaška s obsahom 180 ml perorálneho roztoku

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY)PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Tento liek sa má použiť do 90 dní po prvom otvorení.
Po nariadení v dávkovacích pohároch sa má liek použiť do 24 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brusel
Belgicko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/312/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Xyrem 500 mg/ml (týka sa len škatule)

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xyrem 500 mg/ml perorálny roztok nátriumoxybát

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xyrem a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xyrem
3. Ako užívať Xyrem
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xyrem
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xyrem a na čo sa používa

Xyrem obsahuje liečivo nátriumoxybát. Xyrem pôsobí tak, že upevňuje nočný spánok, hoci presný mechanizmus účinku nie je známy.

Xyrem sa používa na liečbu narkolepsie s kataplexiou u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 7 rokov.

Narkolepsia je porucha spánku, ktorá môže zahŕňať záchvaty spánku počas normálnych hodín bdenia, ako aj kataplexiu, spánkovú obrnu, halucinácie a zlý spánok. Kataplexia je nástup náhle svalovej slabosti alebo obrny bez straty vedomia, ako odpoveď na náhlu emočnú reakciu, akou je zlosť, strach, šťastie, smiech alebo prekvapenie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Xyrem

Neužívajte Xyrem

- ak ste alergický na nátriumoxybát alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte nedostatok sukcinátsemialdehyddehydrogenázy (vzácná metabolická porucha);
- ak máte veľkú depresívnu poruchu;
- ak sa liečite opioidom alebo barbiturátmi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Xyrem, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte dýchacie alebo pľúcne ťažkosti (a obzvlášť ak ste obézny), pretože Xyrem môže vyvolať ťažkosti s dýchaním;
- ak máte alebo ste v minulosti mali depresívne ochorenie, myšlienky na samovraždu, úzkosti, psychózu (duševná porucha, ku ktorej môžu patriť halucinácie, nesúvislý rečový prejav alebo chaotické a nepokojné správanie) alebo bipolárnu poruchu;
- ak máte srdcové zlyhanie, hypertenziu (vysoký krvný tlak), ťažkosti s pečeňou alebo obličkami, môže byť potrebné upraviť dávku;

- ak ste v minulosti zneužívali lieky;
- ak máte epilepsiu, pretože užívanie Xyremu sa za týchto okolností neodporúča;
- ak máte porfýriu (menej častá metabolická porucha).

Ak sa vás čokoľvek z tohto týka, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete užívať Xyrem.

Ak sa u vás počas užívania Xyremu objaví pomočovanie a inkontinencia (neudržíte moč alebo stolicu), zmätenosť, halucinácie, epizódy námesačnosti alebo abnormálne myslenie, povedzte to ihneď svojmu lekárovi. Hoci sú tieto účinky menej časté, keď sa vyskytnú, sú zvyčajne miernej až stredne ťažkej povahy.

Ak ste vo vyššom veku, váš lekár bude starostlivo sledovať váš stav, aby preveril, či má Xyrem požadované účinky.

Xyrem má dobre známy potenciál pre zneužívanie. Po nepovolenom užívaní nátriumoxybátu sa zaznamenali prípady závislosti.

Váš lekár sa vás bude pýtať, či ste niekedy pred začiatkom liečby alebo počas užívania tohto lieku zneužívali lieky.

Deti a dospelí

Xyrem môžu užívať dospelí a deti vo veku od 7 rokov s telesnou hmotnosťou viac ako 15 kg.

Xyrem nemôžu užívať deti vo veku menej ako 7 rokov alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 15 kg.

Ak si dieťa alebo dospelí, tvoj lekár ti bude pravidelne sledovať telesnú hmotnosť.

Počas upravovania dávky lekárom, čo môže trvať niekoľko týždňov, má rodič/opatrovateľ dôkladne sledovať dýchanie u dieťaťa počas prvých 2 hodín po užití nátriumoxybátu aby posúdil, či sa nevyskytuje akákoľvek abnormalita dýchania, napríklad zastavenie dýchania na krátky čas počas spánku, počuteľné dýchanie a modrasté sfarbenie pier a tváre. Ak sa zistí abnormalita dýchania, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc a čo najskôr o tom informovať lekára. Ak sa po prvej dávke zistí akákoľvek abnormalita, druhá dávka sa nesmie podať. Ak sa nezistí žiadna abnormalita, môže sa podať druhá dávka. Druhá dávka sa má podať najskôr po uplynutí 2,5 hodín od užitia prvej dávky a najneskôr do 4 hodín od užitia prvej dávky.

Ak ste mali alebo máte znepokojivé pocity, najmä ak sa cítite veľmi smutne alebo ste stratili chuť žiť, je dôležité, aby ste to povedali lekárovi alebo opatrovateľovi.

Iné lieky a Xyrem

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Xyrem sa nemá užívať predovšetkým spolu s liekmi, ktoré navodzujú spánok a s liekmi, ktoré znižujú činnosť centrálného nervového systému (centrálny nervový systém je časť tela súvisiaca s mozgom a miechou).

Taktiež oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich typov liekov:

- lieky, ktoré zvyšujú činnosť centrálného nervového systému
- antidepresíva
- lieky, ktoré môže telo spracovávať rovnakým spôsobom (napr. valproát, fenytoín alebo etosuximid, ktoré sa používajú na liečbu záchvatov)
- topiramát (používaný na liečbu epilepsie)

Ak užívate valproát, vašu dennú dávku Xyremu bude potrebné upraviť (pozri časť 3), pretože to môže viesť k interakciám s valproátom.

Xyrem a alkohol

Pri užívaní Xyremu nesmiete požívať alkohol, pretože jeho účinky sa môžu zvýšiť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Veľmi malý počet žien užíval Xyrem niekedy počas tehotenstva a niekoľko z nich spontánne potratilo. Riziko užívania Xyremu počas tehotenstva nie je známe, preto sa používanie Xyremu u tehotných žien alebo žien, ktoré sa pokúšajú otehotnieť, neodporúča.

Pacientky užívajúce Xyrem nemajú dojčiť, pretože je známe, že Xyrem prechádza do materského mlieka. U dojčených detí matiek vystavených účinku lieku sa pozorovali zmeny v spánkovom režime.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Xyrem bude ovplyvňovať vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje.

Najmenej 6 hodín po užití Xyremu nevedzte vozidlá, neobsluhujte ťažké stroje ani nevykonávajte žiadne činnosti, ktoré sú nebezpečné alebo si vyžadujú duševnú ostražitosť. Keď prvýkrát začínate užívať Xyrem a ešte neviete, či na nasledujúci deň nebudete ospalý, buďte zvlášť opatrný pri vedení vozidiel, obsluhu ťažkých strojov či vykonávaní akejkoľvek inej činnosti, ktorá môže byť nebezpečná alebo si vyžaduje plnú duševnú ostražitosť.

Lekárom, rodičom alebo opatrovateľom sa odporúča, aby v prípade pediatrických pacientov čakali na vykonávanie činností, ktoré si vyžadujú duševnú bdelosť, motorickú koordináciu, alebo akýchkoľvek činností, ktoré môžu predstavovať fyzické riziko, aj dlhšie ako 6 hodín, v závislosti od individuálnej citlivosti.

Xyrem obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 182,24 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom grame. To sa rovná 9,11 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak potrebujete 2 g alebo viac natriumoxybátu (Xyremu) denne počas predĺženého obdobia, zvlášť ak vám bola odporúčaná diéta s nízkym obsahom soli (sodíka).

3. Ako užívať Xyrem

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Je dôležité, aby ste na prípravu dávok Xyremu použili iba tú injekčnú striekačku, ktorá je súčasťou balenia. Injekčná striekačka ku Xyremu má dve rozdielne stupnice merania. Jedna stupnica sa vám môže hodiť viac než tá druhá, v závislosti od toho, ktorú dávku vám predpísal lekár. Keď si prezriete obidve stupnice, zistíte na ktorej je uvedená presná značka pre vašu dávku.

Dospelí – svojpomocne užívajúci Xyrem

- U dospelých je odporúčaná začiatočná dávka 4,5 g/každý deň podávaná v dvoch samostatných dávkach po 2,25 g.
- Váš lekár môže postupne zvyšovať vašu dávku až na maximálne 9 g/ každý deň podávaných v dvoch samostatných dávkach po 4,5 g.
- Užívajte Xyrem perorálne (cez ústa) dvakrát každú noc:
 - Prvú dávku užite pred spaním a druhú dávku o 2½ až 4 hodiny neskôr. Možno si budete musieť nastaviť budík, aby ste mali istotu, že sa zobudíte na užitie druhej dávky.
 - Jedlo znižuje množstvo Xyremu, ktoré sa vstrebe do vášho organizmu. Preto je najlepšie užiť Xyrem v stanovených časoch 2 - 3 hodiny po jedle.
- Obe dávky si pripravte pred spaním.
- Užite dávky v priebehu 24 hodín od prípravy.

Dospievajúci a deti vo veku od 7 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg – svojpomocne užívajúci Xyrem

Pacientom vo veku od 7 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg správnu dávku vypočíta lekár na základe telesnej hmotnosti.

Váš lekár vám vypočíta správnu dávku. Neprekračujte dávku, ktorá vám bola predpísaná.

Dospelí – užívajúci Xyrem s valproátom

Ak užívate valproát spolu s Xyremom, váš lekár vám upraví dávku Xyremu.

- Ak sa užíva Xyrem spolu s valproátom, odporúčaná začiatková dávka Xyremu u dospelých je 3,6 g/každý deň podávaná v dvoch samostatných dávkach po 1,8 g.
- Prvá dávka sa užíva pred spaním a druhá dávka o 2½ až 4 hodiny neskôr.

Dospievajúci a deti vo veku od 7 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 15 kg – užívajúci Xyrem s valproátom

Ak užívate valproát spolu so Xyremom, dávku Xyremu vám upraví váš lekár.

Ťažkosti s obličkami alebo pečeňou

- Ak máte problémy s obličkami, zvážte stravovacie odporúčania na zníženie príjmu sodíka (soli).
- Ak máte problémy s pečeňou, začiatková dávka sa má znížiť na polovicu. Väš lekár vám môže dávku postupne zvýšiť.

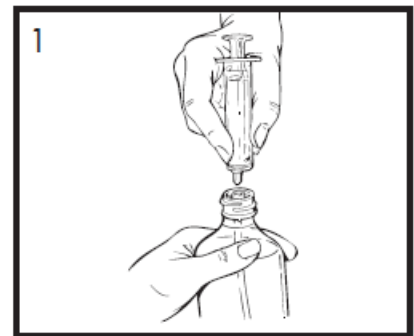
Pokyny na riedenie Xyremu

Nasledovné pokyny vysvetľujú, ako pripraviť Xyrem. Pozorne si prečítajte tieto pokyny a postupujte podľa nich krok za krokom. Xyrem nesmú pripravovať deti.

Papierová škatuľka Xyremu obsahuje 1 fľašu lieku a ako pomôcku odmernú striekačku (s dvomi rôznymi odmernými stupnicami) a dva dávkovacie poháre s detskými bezpečnostnými viečkami.

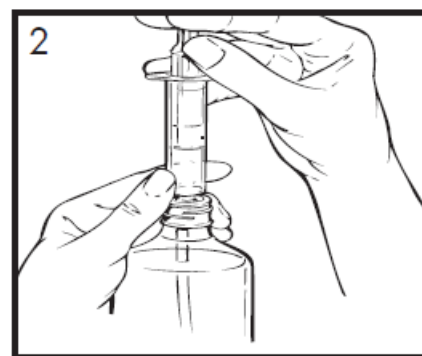
1. krok

- Odstráňte viečko fľaše zatlačením nadol a súčasným otáčaním viečka proti smeru hodinových ručičiek (doľava).
- Po odstránení viečka postavte fľašu kolmo na dosku stola.
- Na vrchu fľašky je tesnenie z krycej fólie z plastickej hmoty, ktoré sa musí pred prvým použitím fľašky odstrániť.
- Fľašu držte v kolmej polohe a zasuňte tlakový adaptér fľaše do hrdla fľaše. Je to potrebné urobiť len po prvom otvorení fľaše. Adaptér možno potom ponechať vo fľaši na všetky následné použitia.



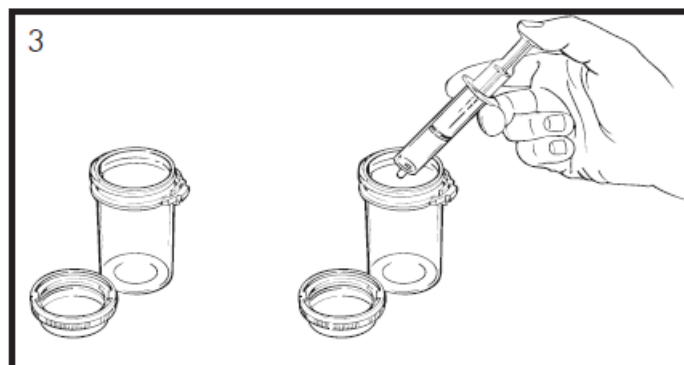
2. krok

- Ďalej zasuňte hrot odmernej striekačky do stredu otvoru fľaše a pevne zatlačte nadol.
- Jednou rukou držte fľašu a striekačku, druhou rukou natiiahnite predpísanú dávku vytáhovaním piestu. **POZNÁMKA:** Liek nepotečie do striekačky, ak nebudete držať fľašu rovno v kolmej polohe.



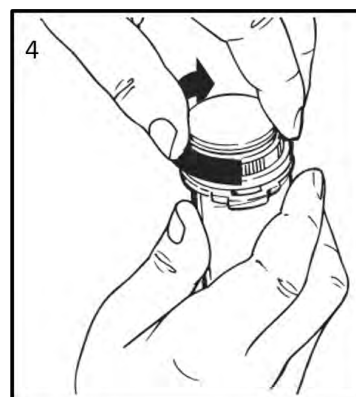
3. krok

- Vytiahnite striekačku zo stredu otvoru fľaše.
- Stlačením piestu vyprázdniť liek zo striekačky do jedného z priložených dávkovacích pohárov. Zopakujte tento krok s druhým dávkovacím pohárom.
- Potom pridajte do každého dávkovacieho pohára asi 60 ml vody (60 ml sú asi 4 polievkové lyžice).



4. krok

- Založte viečka na dávkovacie poháre a každé viečko otočte v smere hodinových ručičiek (doprava), až kým neklikne a uzáver sa neuzamkne do polohy bezpečnej pred deťmi (Upozornenie: keďže je viečko dávkovacieho pohára otočné, pohár je pred deťmi bezpečne uzavretý až po počuteľnom kliknutí).
- Striekačku vypláchnite vodou.



- Tesne pred spaním:
 - Dospelí pacienti si dajú druhú dávku k posteli.
 - Rodič alebo opatrovatel' dospievajúcich a detí vo veku od 7 rokov nemá nechať druhú dávku pri posteli dieťaťa ani v dosahu dieťaťa.
 - Možno si budete musieť nastaviť budík, aby ste sa zobudili na druhú dávku, najskôr o 2½ hodiny a najneskôr 4 hodiny po vašej prvej dávke.

Potom:

- Odstráňte viečko z prvého dávkovacieho pohára zatlačením na uzamykateľné viečko bezpečné pred deťmi a otáčajte viečkom proti smeru hodinových ručičiek (doľava).
- Posediačky na posteli vypite celú prvú dávku, viečkom znova zatvorte pohár a ihneď si ľahnite. Deťom, ktoré spia dlhšie ako 8 hodín, ale menej ako 12 hodín, sa prvá dávka môže podať po 1 až 2 hodinách spánku u dieťaťa.
- Keď sa zobudíte alebo zobudíte dieťa o 2½ až 4 hodiny, odstráňte viečko z druhého dávkovacieho pohára. Posediačky na posteli vypite celú druhú dávku bezprostredne predtým ako si ľahnete a budete pokračovať v spánku. Znova zatvorte viečko na druhom pohári.

Ak máte pocit, že účinok Xyremu je príveľmi silný alebo príveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užijete viac Xyremu, ako máte

K príznakom predávkovania Xyremom môže patriť nepokoj, zmätenosť, porucha pohybovej funkcie, porucha dýchania, rozmazané videnie, nadmerné potenie, bolesť hlavy, vracanie, znížené vedomie vedúce ku kóme a záchvatom, nadmerný smäd, svalové kŕče a slabosť. Ak užijete viac Xyremu, ako vám predpísali, alebo ho užijete omylom, okamžite vyhľadajte lekársku pohotovostnú službu. Zoberte si so sebou označenú fľašu s liekom, aj keď je prázdna.

Ak zabudnete užiť Xyrem

Ak ste zabudli užiť prvú dávku, užite ju čo najskôr, ako si spomeniete a potom pokračujte ako predtým. Ak zabudnete na druhú dávku, vynechajte túto dávku a neužívajte Xyrem opäť až do ďalšieho večera. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak si nie ste istý/á, či ste užili Xyrem

Ak máte pochybnosti o podaní dávky, dávku znovu nepodávajte, aby sa znížilo riziko predávkovania.

Ak prestanete užívať Xyrem

Xyrem máte užívať tak dlho, ako vám povedal váš lekár. Ak prerušíte užívanie vášho lieku, môžete zistiť, že sa záchvaty kataplexie vracajú a môže sa vyskytnúť nespavosť, bolesť hlavy, úzkosť, závrat, ťažkosti so spánkom, ospalosť, halucinácie a abnormálne myslenie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak prerušíte užívanie Xyremu na viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní, poraďte sa so svojim lekárom, pretože by ste mali znovu začať užívať Xyrem v zníženej dávke.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Zvyčajne sú mierne až stredne závažné.

Dospelí – najčastejšie vedľajšie účinky pozorované v klinických štúdiách (vyskytujúce sa u 10 až 20 % pacientov):

- závraty
- nevoľnosť
- bolesť hlavy.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**.

Deti a dospievajúci – najčastejšie vedľajšie účinky pozorované v klinických štúdiách:

- pomočovanie sa v noci (18,3 %)
- nevoľnosť (12,5 %)
- vracanie (8,7 %)
- úbytok telesnej hmotnosti (8,7 %)
- znížená chuť na jedlo (6,7 %)
- bolesť hlavy (5,8 %)
- závrat (5,8 %)
- rozmýšľanie o samovražde (1 %)
- duševné ťažkosti (strata kontaktu s realitou) (1 %)

Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi**

Vedľajšie účinky u dospelých a detí sú rovnaké. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- nevoľnosť
- závrat
- bolesť hlavy

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- ťažkosti so spánkom vrátane nespavosti, abnormálne sny, spánková obrna, ospalosť, nočné mory, námesačnosť, pomočovanie sa v noci, nadmerná spavosť počas dňa, ťažkosti so zaspávaním v priebehu noci
- pocit opitosti, tras, zmätenosť/dezorientácia, nejasné videnie, poruchy rovnováhy, pád, pocit „točenia sa“ (vertigo),
- pocit búšenia srdca, zvýšený krvný tlak, dýchavičnosť
- vracanie, bolesti žalúdka, hnačka
- anorexia, znížená chuť na jedlo, úbytok telesnej hmotnosti
- slabosť, únava, útlm
- potenie sa
- depresia
- svalové kŕče, opuch
- bolesť kĺbov, bolesť chrbta
- porucha pozornosti, porucha citlivosti najmä na dotyky, abnormálne pocity pri dotyku, nezvyčajná chuť
- úzkosť, nervozita
- neudržanie moču
- chrápanie, upchatie nosa
- vyrážka
- zápal dutín, zápal nosa a hrdla

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- psychóza (duševná porucha, ku ktorej môžu patriť halucinácie, nesúvislý rečový prejav alebo chaotické a rozrušené správanie)
- paranoja, abnormálne myslenie, halucinácia, nepokoj, pokus o samovraždu
- ťažkosti so zaspávaním, syndróm nepokojných nôh
- zábudlivosť
- myoklónia (mimovoľné svalové kŕče)
- mimovoľný únik stolice
- precitlivosť

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- kŕč
- plytšie alebo pomalšie dýchanie, krátke prerušenie dýchania počas spánku
- žihľavka
- myšlienky na samovraždu, blud, rozmyšľanie o spáchaní násillia (vrátane ubližovania iným)
- podráždenosť, agresivita
- euforická nálada
- záchvat paniky
- mánia/bipolárna porucha
- sucho v ústach, dehydratácia
- opuch tváre (angioedém)
- bruxizmus (škrípanie zubov a zatínanie sánky)
- časté nutkanie na močenie/nutkanie na močenie (zvýšená potreba močiť)
- hučanie v ušiach (zvuky v ušiach ako sú zvonenie alebo šelest)
- poruchy príjmu potravy súvisiace so spánkom
- zvýšená chuť na jedlo
- strata vedomia

- dyskinéza (napr. abnormálne nekontrolované pohyby končatín)
- lupiny
- zvýšená sexuálna túžba
- noktúria (nadmerné močenie v noci),
- pocit dusenia

Ak sa u vás vyskytne niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov, **ihneď to povedzte svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xyrem

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaške po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Po nariadení v dávkovacích pohároch sa liek má použiť do 24 hodín.

Všetok obsah, ktorý ste nepoužili 90 dní po prvom otvorení fľaše Xyremu, sa má zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xyrem obsahuje

- Liečivo je natriumoxybát. Každý ml roztoku obsahuje 500 mg natriumoxybátu.
- Ďalšie zložky sú čistená voda, kyselina jablčná a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Xyrem a obsah balenia

Xyrem sa dodáva ako perorálny roztok v plastovej fľaši jantárovej farby s objemom 240 ml, ktorá obsahuje 180 ml roztoku a je uzatvorená detským bezpečnostným uzáverom. Fľaša je dodávaná s tesnením z krycej fólie z plastickej hmoty, ktoré je na vrchu fľaše pod uzáverom. Každé balenie obsahuje jednu fľašu, tlakový adaptér fľaše (PIBA), plastovú odmernú striekačku a dva dávkovacie poháre s detským bezpečnostným uzáverom.

Xyrem je číry až ľahko opalizujúci roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brusel, Belgicko

Výrobca

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

Od svojho lekára by ste mali dostať informačný balíček, ktorý obsahuje brožúru o tom, ako užívať tento liek, Často kladené otázky - informačný leták pre pacienta a kartičku s upozornením pre pacienta. Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>

<----->