

SAŽETAK KARAKTERISTIKE LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SODIUM OXYBATE KALCEKS, 500 mg/ml, oralni rastvor

INN: *Natrijum oksibat*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora sadrži 500 mg natrijum oksibata.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom:

Svaka doza od 2,25 g sadrži 0,41 g natrijuma (vidjeti odjeljak 4.4).

Za spisak pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni rastvor

Bistar do blago mutan, bezbojan do žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija narkolepsije sa katalepsijom kod starijih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje treba da započne i da ostane pod nadzorom ljekara koji ima iskustvo u liječenju poremećaja spavanja.

Doziranje

Preporučena početna doza je 4,5 g/dan natrijum oksibata podijeljena u dvije jednake doze od 2,25 g/doza. Doza treba da se titrira prema efikasnosti i podnošljivosti (vidjeti odjeljak 4.4) do maksimalno 9 g/dan podijeljenih u dvije jednake doze od 4,5 g/doza, prilagođavajući dozu povećanjem ili smanjenjem za 1,5 g/dan (tj. 0,75 g/doza). Preporučuje se da se doze povećavaju u vremenskim intervalima od najmanje jedne do dvije sedmice. Doza od 9 g/dan ne smije biti prekoračena zbog mogućeg javljanja teških simptoma pri dozama od 18 g/dan ili više (vidjeti odjeljak 4.4).

Pojedinačne doze od 4,5 g ne smiju se primijeniti, osim ako je kod pacijenata prethodno sprovedena titracija do te doze.

Ako se natrijum oksibat i valproat koriste istovremeno (vidjeti odjeljak 4.5), preporučuje se smanjenje doze natrijum oksibata za 20 %. Preporučena početna doza za natrijum oksibat, kada se koristi istovremeno sa valproatom, je 3,6 g/dan primijenjeno peroralno i podijeljeno u dvije jednake doze od približno 1,8 g. Ako je istovremena upotreba opravdana, treba pratiti odgovor pacijenta i podnošljivost i dozu prilagoditi prema tome (vidjeti odjeljak 4.4).

Prekid liječenja

Efekti prekida upotrebe natrijum oksibata nisu sistematski evaluirani u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima (vidjeti odjeljak 4.4).

Ako pacijent prekine uzimanje lijeka više od 14 uzastopnih dana, treba započeti ponovnu titraciju od najmanje doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Stariji pacijenti treba da se pažljivo prate zbog oštećene motoričke i/ili kognitivne funkcije prilikom uzimanja natrijum oksibata (vidjeti odjeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Početna doza treba da se prepolovi kod svih pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, a odgovor na povećanje doze treba pažljivo pratiti (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod svih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega trebaju razmotriti preporuku za smanjenje unosa natrijuma (vidjeti odjeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost natrijum oksibata kod djece i adolescenata uzrasta od 0-18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Natrijum oksibat treba uzeti oralno neposredno prije odlaska u krevet, a zatim ponovo između 2,5-4 sata kasnije. Preporučuje se da obje doze natrijum oksibata budu pripremljene istovremeno prije odlaska u krevet. Uz lijek SODIUM OXYBATE KALCEKS obezbjeđena je graduisana dozažna pipeta i dvije dozažne čaše od 90 ml sa zatvaračima bezbjednima za djecu. Svaka izmjerena doza lijeka mora se prenijeti u dozirnoj čaši i razblažiti sa 60 ml vode prije uzimanja. Budući da hrana značajno smanjuje bioraspoloživost natrijum oksibata, pacijenti treba da uzimaju obrok najmanje (2-3) sata prije uzimanja prve doze natrijum oksibata prije odlazak na spavanje. Pacijenti treba da vode računa o tome da lijek uvijek uzimaju u isto vrijeme u odnosu na obroke. Nakon pripreme, doze treba upotrijebiti u roku od 24 sata (vidjeti odjeljak 6.3) ili u suprotnom baciti.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Pacijenti sa teškom depresijom.

Pacijenti sa nedostatkom sukcinat semialdehid dehidrogenaze.

Pacijenti koji se liječe opioidima ili barbituratima.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Ovaj lijek može da izazove respiratornu depresiju

Respiratorna i depresija centralnog nervnog sistema (CNS)

Natrijum oksibat ima potencijal da uzrokuje respiratornu depresiju. Apneja i respiratorna depresija zabilježene su kod zdravih ispitanika nakon pojedinačnog uzimanja 4,5 g natašte (dvostruko veća doza od preporučene početne doze). Pacijente treba ispitati u vezi sa znakovima depresije centralnog nervnog sistema (CNS) ili respiratorne depresije. Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa postojećim poremećajem respiratornog sistema. Zbog povećanog rizika od apneje u snu, pacijenti sa BMI ≥ 40 kg/m² treba da budu pažljivo praćeni prilikom uzimanja natrijum oksibata.

Približno 80 % pacijenata koji su primali natrijum oksibat tokom kliničkih ispitivanja i nastavili su koristili CNS stimulanse. Nije poznato da li je to uticalo na disanje tokom noći. Prije povećanja doze natrijum oksibata (vidjeti odjeljak 4.2), ljekari koji propisuju lijek treba da budu svjesni da se apneja u snu javlja kod do 50 % pacijenata sa narkolepsijom.

- *Benzodiazepini*

S obzirom na mogućnost povećanja rizika od respiratorne depresije, istovremena upotreba benzodiazepina i natrijum oksibata treba da se izbjegava.

• *Alkohol i depresori CNS-a*

Kombinovana upotreba alkohola ili bilo kojeg depresora CNS-a sa natrijum oksibatom može dovesti do pojačavanja depresornih efekata natrijum oksibata na CNS-a, kao i povećati rizik od respiratorne depresije. Stoga pacijente treba upozoriti da izbjegavaju upotrebu alkohola zajedno sa natrijum oksibatom.

• *Inhibitori gama-hidroksibutirat (GHB) dehidrogenaze*

Potreban je oprez kod pacijenata koji se istovremeno liječe valproatom ili drugim inhibitorima GHB dehidrogenaze, budući da su zabilježene farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije kada se natrijum oksibat primjenjuje zajedno sa valproatom (vidjeti odjeljak 4.5). Ako je istovremena upotreba opravdana, treba razmotriti prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 4.2). Dodatno, treba pažljivo pratiti odgovor pacijenta i podnošljivost, a dozu prilagoditi prema tome.

• *Topiramata*

Nakon istovremene primjene natrijum oksibata i topiramata prijavljeni su klinički slučajevi kome i povećane koncentracije GHB u plazmi. Stoga pacijente treba upozoriti da izbjegavaju upotrebu topiramata zajedno sa natrijum oksibatom (vidjeti odjeljak 4.5).

Rizik od zloupotrebe i zavisnosti

Natrijum oksibat, koji je natrijumova so GHB-a, je aktivna supstanca koja uzrokuje depresiju CNS-a sa dobro poznatim potencijalom zloupotrebe. Prije započinjanja liječenja, ljekari trebaju procijeniti pacijente u vezi sa zloupotrebom lijekova u anamnezi ili sklonošću zloupotrebe lijekova. Pacijente treba redovno pratiti i u slučaju sumnje na zloupotrebu, liječenje natrijum oksibatom treba prekinuti.

Zabilježeni su slučajevi zavisnosti nakon nezakonite upotrebe GHB-a u čestim ponavljanim dozama (18-250 g/dan) većim od uobičajenog terapijskog raspona doza. Iako nema jasnih dokaza o pojavi zavisnosti kod pacijenata koji uzimaju natrijum oksibat u terapijskim dozama, ova mogućnost ne može se isključiti.

Pacijenti sa porfirijom

Natrijum oksibat se ne smatra bezbjednim za primjenu kod pacijenata sa porfirijom jer je utvrđeno da ima porfirogeni efekat kod životinja ili u *in vitro* sistemima.

Neuropsihijatrijski događaji

Pacijenti tokom liječenja natrijum oksibatom mogu postati konfuzni. Ako se to desi, treba ih ponovo u potpunosti evaluirati i ako je potrebno sprovesti odgovarajuću individualno prilagođenu intervenciju. Mogu se javiti i drugi neuropsihijatrijski događaji kao što su anksioznost, psihoza, paranoja, halucinacije i agitacija. Ako se tokom liječenja natrijum oksibatom jave poremećaji razmišljanja, uključujući misli o izvršenju nasilnih djela (uključujući povrede drugih) i/ili abnormalno ponašanje, potrebno je napraviti detaljnu pravovremenu procjenu.

Pojava depresije kod pacijenata koji se liječe natrijum oksibatom zahtijeva pravovremenu i detaljnu procjenu. Pacijente sa prethodnom historijom depresivnog oboljenja i/ili pokušajem samoubistva treba pažljivo pratiti zbog pojave simptoma depresije tokom uzimanja natrijum oksibata. Primjena natrijum oksibata kod pacijenata sa teškom depresijom je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

Ako se pacijentu tokom terapije natrijum oksibatom javi inkontinencija urina i/ili fecesa, ljekar koji je propisao lijek treba da razmotri sprovođenje dodatnih ispitivanja radi isključivanja osnovnih uzroka.

Prijavljeni su slučajevi hodanja u snu kod pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima sa natrijum oksibatom.

Nije poznato da li neka ili sve epizode odgovaraju pravom somnambulizmu (parasomnija koja se javlja tokom non-REM faze spavanja) ili nekom drugom specifičnom medicinskom poremećaju.

Treba voditi računa o riziku od povrede ili samopovređivanja kod pacijenata koji hodaju u snu. Stoga, epizode hodanja u snu treba u potpunosti evaluirati i razmotriti sprovođenje odgovarajućih intervencija.

Unos natrijuma

Ovaj lijek sadrži 0,41 g natrijuma u dozi od 2,25 g, što je ekvivalentno 20 % maksimalnog dnevnog unosa natrijuma prema preporukama SZO.

Maksimalna dnevna doza ovog proizvoda je ekvivalentna 80 % maksimalnog preporučenog dnevnog unosa natrijuma prema preporukama SZO.

Smatra se da ovaj lijek ima visoki udio natrijuma. To posebno treba uzeti u obzir kod osoba koje su na ishrani sa niskom udjelom soli. Preporučuje se pažljivo razmotriti preporuku za smanjenje unosa natrijuma kod pacijenata sa srčanom isuficijencijom, hipertenzijom ili oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.9).

Starije osobe

Postoje vrlo ograničena iskustva sa primjenom natrijum oksibata kod starijih osoba. Stoga, starije pacijente treba pažljivo pratiti zbog oštećene motoričke i/ili kognitivne funkcije prilikom uzimanja natrijum oksibata.

Pacijenti sa epilepsijom

Primijećeni su napadi kod pacijenata koji su se liječili natrijum oksibatom. Kod pacijenata sa epilepsijom, bezbjednost i efikasnost natrijum oksibata nisu utvrđene, stoga se ne preporučuje upotreba.

Povratno djelovanje i sindrom obustave

Efekti prekida primjene natrijum oksibata nisu sistematski evaluirani u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Kod nekih pacijenata, katapleksija se može češće javiti nakon prestanka terapije natrijum oksibatom, međutim, to može biti posljedica normalne varijabilnosti osnovne bolesti. Iako iskustva iz kliničkih ispitivanja sa primjenom natrijum oksibata u terapijskim dozama kod pacijenata sa narkolepsijom/katapleksijom ne ukazuju na mogućnost pojave sindroma obustave, u rijetkim slučajevima nakon prekida primjene GHB-a zabilježeni su događaji poput nesаницe, glavobolje, anksioznosti, vrtoglavice, poremećaja spavanja, pospanosti, halucinacija i psihičkih poremećaja.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Istovremena upotreba alkohola sa natrijum oksibatom može rezultirati pojačanim depresivnim efektima na centralni nervni sistem (CNS) od strane natrijum oksibata. Pacijente treba upozoriti da ne koriste alkoholna pića zajedno sa natrijum oksibatom.

Natrijum oksibat se ne smije koristiti istovremeno sa sedativnim hipnoticima ili drugim depresorima CNS-a.

Sedativni hipnotici

U ispitivanjima interakcija lijekova kod zdravih odraslih osoba kod kojih su istovremeno primjenjivani natrijum oksibat (pojedinačna doza od 2,25 g) i lorazepam (pojedinačna doza od 2 mg) i zolpidem tartrat (pojedinačna doza od 5 mg) nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. Povećana pospanost je primijećena nakon istovremene primjene natrijum oksibata (2,25 g) i lorazepama (2 mg). Farmakodinamičke interakcije sa zolpidemom nisu ispitavane. Kada se istovremeno primjenjuju visoke doze natrijum oksibata do 9 g/dan sa visokim dozama hipnotika (unutar preporučenog terapijskog raspona), ne može se isključiti pojava farmakodinamičkih interakcija povezanih sa simptomima depresije CNS-a i/ili respiratorne depresije (vidjeti odjeljak 4.3).

Tramadol

U ispitivanjima interakcija lijekova kod zdravih odraslih osoba kod kojih su istovremeno primjenjivani natrijum oksibat (pojedinačna doza od 2,25 g) i tramadol (pojedinačna doza od 100 mg) nije zabilježene farmakokinetičke/farmakodinamičke interakcije. Kod istovremene primjene visokih doza natrijum oksibata do 9 g/dan i visokih doza opioida (koje su unutar preporučenog terapijskog raspona), ne može se isključiti pojava farmakodinamičkih interakcija povezanih sa simptomima depresije CNS-a i/ili respiratorne depresije (vidjeti odjeljak 4.3).

Antidepresivi

U ispitivanjima interakcija lijekova kod zdravih odraslih osoba kod kojih su istovremeno primjenjivani natrijum oksibat (pojedinačna doza od 2,25 g) i antidepresiv protriptilin hidrohlorid (pojedinačna doza od 10 mg) i duloksetin (60 mg u stanju dinamičke ravnoteže) nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. Nije zabilježen dodatni efekat na pospanost pri poređenju pojedinačnih doza samo natrijum oksibata (2,25 g) i kombinacije natrijum oksibata (2,25 g) i duloksetina (60 mg u stanju dinamičke ravnoteže). Antidepresivi se takođe koriste u liječenju katapleksije. Mogući dodatni efekat antidepresiva i natrijum oksibata ne može se isključiti. Stopa neželjenih dejstava je povećana kada se natrijum oksibat primjenjuje istovremeno sa tricikličnim antidepresivima.

Modafinil

U ispitivanju interakcije lijekova kod zdravih odraslih osoba kod kojih su istovremeno primjenjivani natrijum oksibat (u pojedinačnoj dozi od 4,5 g) i modafinil (u pojedinačnoj dozi od 200 mg) nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. U kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa narkolepsijom, približno 80% pacijenata uzimalo je natrijum oksibat istovremeno sa stimulansima CNS-a. Nije utvrđeno ima li to uticaj na disanje tokom noći.

Omeprazol

Istovremena primjena omeprazola nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku natrijum oksibata. S toga nije potrebno prilagođavati dozu natriju oksibata tokom istovremene primjene sa inhibitorima protonske pumpe.

Ibuprofen

Studije interakcija lijekova kod zdravih odraslih osoba nisu pokazale farmakokinetičke interakcije između natrijum oksibata i ibuprofena.

Diklofenak

Studije interakcija lijekova kod zdravih odraslih osoba nisu pokazale farmakokinetičke interakcije između natrijum oksibata i diklofenaka. Istovremena primjena natrijum oksibata i diklofenaka kod zdravih dobrovoljaca smanjila je poremećaj pažnje uzrokovan primjenom samog natrijum oksibata, što je mjereno psihometrijskim testovima.

Inhibitori GHB dehidrogenaze

S obzirom na to da se natrijum oksibat metabolizuje putem GHB dehidrogenaze, postoji potencijalni rizik od interakcije sa lijekovima koji stimulišu ili inhibiraju ovaj enzim (npr. valproat, fenitoin ili etosuksimid) (vidjeti odjeljak 4.4).

Istovremena primjena natrijum oksibata (6 g dnevno) sa valproatom (1250 mg dnevno) rezultirala je povećanjem sistemskog izlaganja natrijum oksibatu za približno 25% i neznatne promjene C_{max} . Nije primijećen efekat na farmakokinetiku valproata. Nastali farmakodinamički efekti, uključujući povećano oštećenje kognitivne funkcije i pospanost, bili su veći pri istovremenoj primjeni nego kada se primjenjivao lijek sam. Ako je istovremena upotreba opravdana, odgovor pacijenta i podnošljivost treba pratiti i, ako je potrebno, prilagoditi dozu (vidjeti odjeljak 4.2).

Topiramat

Moguće farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije kod istovremenog uzimanja natrijum oksibata i topiramate nije moguće isključiti, s obzirom na to da su prijavljene kliničke opservacije kome i povećane koncentracije GHB u plazmi kod pacijenta (pacijenata) koji su koristili natrijum oksibat i topiramat istovremeno (vidjeti odjeljak 4.4).

Studije *in vitro* sa ljudskim jetrenim mikrozomima ukazuju da natrijum oksibat ne značajno inhibira aktivnost humanih izoenzima (vidjeti odjeljak 5.2).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama nisu pokazale teratogenost, ali je zabilježena embrioletalna smrtnost i u studijama na pacovima i kunićima (vidjeti odjeljak 5.3).

Podaci dobijeni od ograničenog broja trudnica izloženih lijeku u prvom tromjesečju trudnoće ukazuju na mogući povećan rizik od spontanih pobačaja. Do danas nisu dostupni drugi relevantni epidemiološki podaci. Primjena natrijum oksibata kod malog broja trudnih pacijentkinja tokom drugog i trećeg tromjesečja ukazuje na odsustvo malformacija ili toksičnih efekata na plod/novorodence. Natrijum oksibat se ne preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Natrijum oksibat i/ili njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. Primijećena je promjena obrazaca spavanja kod odojčadi na majčinom mlijeku liječenih žena, što može biti u skladu sa efektima natrijum oksibata na nervni sistem. Natrijum oksibat se ne smije koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o uticaju natrijum oksibata na plodnost. Studije na mušjacima i ženjkama pacova kod kojih su primjenjivane doze do 1000 mg/kg/dan GHB-a nisu pokazale dokaze o štetnom uticaju na plodnost.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Natrijum oksibat značajno utiče na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama. Najmanje šest sati nakon uzimanja natrijum oksibata, pacijenti ne smiju obavljati aktivnosti koje zahtijevaju potpunu mentalnu budnost ili motoričku koordinaciju, kao što je upravljanje mašinama ili vožnja.

Kada pacijenti prvi put počnu koristiti natrijum oksibat moraju biti vrlo oprezni prilikom vožnje automobila, upravljanja teškim mašinama ili obavljanja bilo kojeg drugog zadatka koji bi mogao biti opasan ili zahtijevati potpunu mentalnu budnost sve dok ne utvrde kako ovaj lijek utiče na njih idući dan.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su vrtoglavica, mučnina i glavobolja, koje se javljaju kod 10-20% pacijenata. Najozbiljnija neželjena dejstva su pokušaj samoubistva, psihoza, respiratorna depresija i konvulzije.

Bezbjednost i efikasnost natrijum oksibata za liječenje simptoma narkolepsije su utvrđene u četiri multicentrična, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja sa paralelnim grupama kod pacijenata sa narkolepsijom sa katapleksijom, osim kod jednog ispitivanja u koje katapleksija nije bila uslov za uključivanje. Sprovedena su dva dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja sa paralelnim grupama faze 3 i jedno faze 2 radi ocjene indikacije natrijum oksibata kod fibromialgije. Takođe, sprovedena su randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana unakrsna ispitivanja interakcija među lijekovima sa ibuprofenom, diklofenakom i valproatom kod zdravih ispitanika, a rezultati su sumirani u odjeljku 4.5. Pored neželjenih dejstava prijavljenih tokom kliničkih ispitivanja, neželjena dejstva su prijavljena i tokom perioda nakon stavljanja lijeka u promet. Nije uvijek moguće pouzdano procijeniti učestalost njihovog javljanja u populaciji koja se liječi.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjeni efekti su navedeni prema klasifikaciji MedDRA sistema organskih grupa.

Procijenjena učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); veoma rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su predstavljena prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Često: nazofaringitis, sinusitis.

Poremećaji imunološkog sistema

Povremeno: preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i ishrane

Često: anoreksija, smanjen apetit

Nepoznato: dehidracija, povećan apetit

Psihijatrijski poremećaji

Često: depresija, katapleksija, anksioznost, abnormalni snovi, konfuzno stanje, dezorijentacija, noćne more, hodanje u snu, poremećaj spavanja, insomnija, srednja insomnija, nervoza

Povremeno: pokušaj samoubistva, psihoza, paranoja, halucinacija, neuobičajeno razmišljanje, agitacija, početna insomnija

Nepoznato: suicidalne misli, homicidne misli, agresivnost, euforično raspoloženje, poremećaj ishrane povezan sa spavanjem, napad panike, manija/bipolarni poremećaj, deluzija, bruksizam, razdražljivost i povećani libido.

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: vrtoglavica, glavobolja

Često: paraliza u snu, somnolencija, tremor, poremećaj ravnoteže, poremećaj pažnje, hipoestezija, parestezija, sedacija, disgeuzija

Povremeno: mioklonusi, amnezija, sindrom nemirnih nogu

Nepoznato: konvulzije, gubitak svijesti, diskinezija

Poremećaji oka

Često: zamućen vid

Poremećaji uha i labirinta

Često: vrtoglavica

Nepoznato: tinitus

Poremećaji srca

Često: palpitacije

Vaskulatni poremećaji

Često: hipertenzija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: dispneja, hrcanje, nazalna kongestija

Nepoznato: respiratorna depresija, apneja u snu

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: mučnina (učestalost mučnine je veća kod žena nego kod muškaraca)

Često: povraćanje, dijareja, bol u gornjem dijelu abdomena

Povremeno: inkontinencija stolice

Nepoznato: suha usta

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: hiperhidroza, osip.

Nepoznato: urtikarija, angioedem, seboreja

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: artralgija, grčevi u mišićima, bol u leđima

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: noćno mokrenje, urinarna inkontinencija

Nepoznato: polakiurija/neodloživa potreba za mokrenjem, nokturija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: astenija, umor, osjećaj opijenosti, periferni edem.

Ispitivanja

Često: povišen krvni pritisak, smanjenje tjelesne težine

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Često: pad

Opis odabranih neželjenih reakcija

Kod nekih pacijenata ukidanjem terapije natrijum oksibata može se ponovo javiti katapleksija i to sa većom učestalošću; međutim, to može biti posljedica normalne varijabilnosti osnovne bolesti. Iako kliničko iskustvo sa natrijum oksibatom u terapijskim dozama kod pacijenata sa narkolepsijom/katapleksijom ne ukazuje na mogućnost pojave simptoma obustave, u rijetkim

slučajevima, nakon prekida primjene GHB-a zabilježene su neželjene reakcije kao što su insomnija, glavobolja, anksioznost, vrtoglavica, poremećaj spavanja, somnolencija, halucinacije i psihotični poremećaji.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALIMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Informacije o znacima i simptomima povezanim sa predoziranjem natrijum oksibatom su ograničene. Većina podataka potiče od nedozvoljene upotrebe GHB. Natrijum oksibat je natrijumova so GHB-a. Događaji povezani sa sindromima obustave zabilježeni su pri dozama koji su bile izvan terapijskog raspona.

Simptomi

Pacijenti su ispoljili različite stepene smanjenog stanja svijesti koje može značajno varirati od konfuzije, agitiranog borbenog stanja sa ataksijom i komom. Isto tako može se javiti povraćanje (čak i kod poremećaja svijesti), pojačano znojenje, glavobolja i poremećaj psihomotoričke sposobnosti. Prijavljen je zamagljen vid. Pri većim dozama uočeno je povećanje stepena kome.

Prijavljeni su i mioklonus i tonično-klonični napadi. Postoje izveštaji o smanjenoj frekvenci i dubini disanja i po život opasnoj respiratornoj depresiji koja zahtijeva intubaciju i vještačku ventilaciju. Uočeno je i Cheine Stokes-ovo disanje i apneja. Gubitak svijesti može biti praćen bradikardijom i hipotermijom kao i mišićnim hipotonusom, uz očuvane tetivne reflekse. Bradikardija je reagovala na intravensku primjenu atropina. Događaji hipernatremije sa metaboličkom alkalozom prijavljeni su u kontekstu istovremene upotrebe infuzije NaCl.

Zbrinjavanje

Ako postoji sumnja na istovremeno uzimanje drugih supstanci, može se primjeniti ispiranje želuca. Budući da može doći do povraćanja u stanju poremećaja svijesti, pacijenta treba staviti u odgovarajući položaj (lijevo bočno ležeći položaj) i omogućiti prohodnost disajnih puteva intubacijom. Iako refleks povraćanja može biti odsutan kod pacijenata u dubokoj komi, čak i pacijenti bez svijesti mogu postati agresivni kod intubacija, pa treba razmisliti o brzom intubaciji u slijedu (bez primjene sedativa).

Primjena flumazenila neće dovesti do povlačenja simptoma depresije CNS-a zbog uzimanja natrijum oksibata. Nema dovoljno dokaza za preporuku primjene naloksone u liječenju predoziranja GHB-om. Primjena hemodijalize i drugih oblika ekstrakorporalnog uklanjanja lijeka nije ispitivana u slučajevima predoziranja natrijum oksibatom. Međutim, zbog brzog metabolizma natrijum oksibata, ove mjere nisu opravdane.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali lijekovi koji djeluju na nervni sistem

ATC šifra: N07XX04

Natrijum oksibat je depresor centralnog nervnog sistema koji smanjuje prekomjernu dnevnu pospanost i katapleksiju kod pacijenata sa narkolepsijom i popravlja strukturu spavanja smanjujući isprekidanost noćnog spavanja. Tačan mehanizam djelovanja natrijum oksibata nije poznat, ali se pretpostavlja da djeluje tako što potiče nastajanje sporih (delta) talasa u spavanju i poboljšava spavanje po noći. Natrijum oksibat koji se primijenjuje prije noćnog spavanja pojačava faze spavanja 3 i 4 i produžava vrijeme do uspavlivanja, dok istovremeno smanjuje učestalost pojavljivanja REM faza spavanja na početku spavanja (SOREMP, engl. *sleep onset REM period*). Postoje i drugi mehanizmi koji još uvijek nisu razjašnjeni, a koji takođe mogu biti uključeni. Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja, više od 80% pacijenata je istovremeno uzimalo stimulanse sa natrijum oksibatom.

Efikasnost natrijum oksibata u liječenju simptoma narkolepsije je dokazana u četiri multicentrična, randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja u paralelnim grupama (Ispitivanje 1, 2, 3 i 4) kod pacijenata sa narkolepsijom i katapleksijom, osim u Ispitivanju 2 u kojem katapleksija nije bila uslov za uključivanje u ispitivanje. Istovremena primjena stimulanasa sa natrijum oksibatom bila je dozvoljena u svim ispitivanjima (osim u aktivnoj fazi liječenja u Ispitivanju 2); u svim ispitivanjima je prije početka aktivnog liječenja prekinuta primjena svih antidepresiva, osim u Ispitivanju 2. U svakom ispitivanju, dnevna doza je bila podijeljena na dvije jednake doze. Ispitanici su prvu dozu uzimali prije spavanja, a drugu 2,5-4 sata kasnije.

Tabela 1. Podaci kliničkih ispitivanja liječenja narkolepsije primjenom natrijum oksibata

Ispitivanje	Primarna mjera efikasnosti	N	Sekundarne mjere efikasnosti	Trajanje	Aktivno liječene i doza (g/d)
Ispitivanje 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/arhitektura spavanja/katapleksija/Naps/FOSQ	8 sedmica	Natrijum oksibat 4.5-9
Ispitivanje 2	EDS (MWT)	231	arhitektura spavanja/ESS/CGIc/Naps	8 sedmica	Natrijum oksibat 6-9 Modafinil 200-600 mg
Ispitivanje 3	Katapleksija	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 sedmica	Natrijum oksibat 3-9
Ispitivanje 4	Katapleksija	55	/	4 sedmica	Natrijum oksibat 3-9

EDS (engl. *excessive daytime sleepiness*) - prekomjerna dnevna pospanost; ESS - Epworth-ova skala pospanosti; MWT (engl. *Maintenance of Wakefulness Test*) - test održavanja budnosti; Naps engl. *Number of inadvertent daytime*) - Broj nehotičnih dnevnih epizoda spavanja; CGIc (engl. *Clinical Global Impressions of Change*) - Klinička globalna procjena promjene; FOSQ (engl. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*) - Upitnik o funkcionalnom ishodu spavanja.

Ispitivanje 1 je obuhvatilo 246 pacijenata sa narkolepsijom uz titracijski period u trajanju od 1 sedmice. Primarne mjere efikasnosti su bile promjene u prekomernoj dnevnoj pospanosti koje su određivane pomoću Epworth-ove skale pospanosti (ESS), kao i promjene u ukupnoj težini simptoma pacijenata sa narkolepsijom koje je procijenjeno od strane istraživača korištenjem metode Kliničke globalne procjene promjene (CGI-c).

Tabela 2 Pregled EES-a u Ispitivanju 1

Epworth-ova skala pospanosti (ESS; raspon 0-24)				
Doza [g/d (n)]	Početno stanje	Krajno stanje	Medijana promjene u odnosu na početno stanje	Promjena od početnog stanja u odnosu na placebo (p-vrijednost)
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

Tabela 3 Pregled CGI-c-a u Ispitivanju 1

Klinička globalna procjena promjene (CGI-c)		
Doza [g/d (n)]	Pacijenti sa odgovorom* N (%)	Promjena od početnog stanja u odnosu na placebo (p- vrijednost)
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

*CGI-c podaci analizirani su na način da su pacijenti sa odgovorom definisani kao oni kojima se stanje značajno ili veoma značajno popravilo.

Ispitivanje 2 je uporedilo efekte oralno primijenjenog natrijum oksibata, modafinila i kombinacije natrijum oksibata i modafinila sa placebo u liječenju dnevne pospanosti kod narkolepsije. Tokom dvostruko slijepog perioda od 8-sedmica, pacijenti su primali modafinil u svojoj utvrđenoj dozi ili ekvivalent placebo. Doza natrijum oksibata ili ekvivalenta placebo bila je 6 g/dnevno u prvih 4 sedmice, a zatim je povećana na 9 g/dnevno u preostalih 4 sedmice. Primarna mjera efikasnosti bila je prekomjerna dnevna pospanost, procijenjena objektivnim odgovorom u Testu održavanja budnosti (MWT).

Tabela 4 Pregled MVT-a u Ispitivanju 2

ISPITIVANJE 2				
Doza	Početno stanje	Krajnje stanje	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početno stanje	Krajnje stanje u odnosu na placebo (p-vrijednost)
Placebo (56)	9.9	6.9	-2.7	-
Natrijum oksibat (55)	11.5	11.3	0.16	<0.001
Modafinil (63)	10.5	9.8	-0.6	0.004
Natrijum oksibat + Modafinil (57)	10.4	12.7	2.3	<0.001

U ispitivanje 3 uključeno je 136 pacijenata sa narkolepsijom sa umjerenom do teškom katapleksijom (medijana napada katapleksije je iznosila 21 napada sedmično) na početku ispitivanja. Primarna mjera efikasnosti u ovom ispitivanju bila je učestalost napada katapleksije.

Tabela 5 Sažetak ishoda u Ispitivanju 3

Doza	Broj ispitanika	Napadi katapleksije		
Ispitivanje 3		Početno stanje	Medijana promjene od početnog stanja	Promjena od početnog stanja u odnosu na placebo (p-vrijednost)
		Medijana napada/sedmično		
Placebo	33	20.5	-4	-
3.0 g/dan	33	20.0	-7	0.5235
6.0 g/dan	31	23.0	-10	0.0529
9.0 g/dan	33	23.5	-16	0.0008

Ispitivanje 4 uključilo je 55 pacijenata sa narkolepsikom koji su u otvorenom ispitivanju uzimali natrijum oksibat tokom 7 do 44 mjeseci. Pacijenti su zatim randomizirani i nastavili su liječenje sa

natrijum oksibatom u stabilnoj dozi ili sa placebo. Ispitivanje 4 je dizajnirano specifično da bi se ocijenio nastavak efikasnosti natrijum oksibata nakon dugotrajne primjene. Primarna mjera efikasnosti u ovom ispitivanju bila je učestalost napada katapleksije.

Tabela 6 Sažetak ishoda u Ispitivanju 4

Liječena grupa	Broj ispitanika	Cataplexy attacks		
Trial 4		Početno stanje	Medijana promjene od početnog stanja	Promjena od početnog stanja u odnosu na placebo (p-vrijednost)
		Medijana napada/ dvije sedmice		
Placebo	29	4.0	21.0	-
Natrijum oksibat	26	1.9	0	p <0.001

U ispitivanju 4, odgovor je bio brojčano jednak kod pacijenata liječenih dozama od 6 do 9 g/dan, dok kod pacijenata koji su uzimali doze manje od 6 g/dan nije zabilježen efekat.

5.2. Farmakokinetički podaci

Natrijum oksibat se brzo i skoro u potpunosti resorbuje nakon oralne primjene; resorpcija je odložena i smanjena nakon obroka sa visokim udjelom masti. Uglavnom se eliminiše tako da se metaboliše sa sa poluvremenom od 0,5 do 1 sat. Farmakokinetika je nelinearna sa površinom ispod krive koncentracije u plazmi (AUC) u odnosu na vrijeme koja se povećava 3,8 puta kako se doza udvostruči (sa 4,5 g na 9 g). Farmakokinetika se ne mijenja pri ponovljenom doziranju.

Resorpcija

Natrijum oksibat se brzo resorbuje nakon oralne primjene uz apsolutnu bioraspoloživost od oko 88%. Nakon primjene dnevne doze od 9 g podijeljene u dvije ekvivalentne doze date u razmaku od četiri sata, prosječna maksimalna koncentracija u plazmi je iznosila 78 µg/ml, odnosno 142 µg/ml. Prosječno vrijeme za postizanje maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) kretalo se od 0,5 do 2 sata u osam farmakokinetičkih ispitivanja. Nakon oralne primjene, nivoi natrijum oksibata u plazmi se povećavaju više nego proporcionalno sa povećanjem doze. Pojedinačne doze veće od 4,5 g nisu ispitivane. Primjena natrijum oksibata neposredno nakon obroka sa visokim udjelom masti je rezultirala odloženom resorpcijom (prosječan T_{max} povećan sa 0,75 na 2,0 sata) i smanjenjem maksimalnog nivoa u plazmi (C_{max}) u prosjeku za 58% i sistemske izloženosti (AUC) za 37%.

Distribucija

Natrijum oksibat je hidrofilno jedinjenje sa prosječnim prividnim volumenom distribucije od 190 do 384 ml/kg. Pri koncentracijama natrijum oksibata u rasponu od 3 do 300 µg/ml, manje od 1% se vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Ispitivanja na životinjama su pokazala da je metabolizam glavni put eliminacije natrijum oksibata, koji proizvodi ugljen dioksid i vodu putem ciklusa trikarboksilne kiseline (Krebs-ov ciklus) i sekundarno β-oksidacijom. Primarni metabolički put uključuje citoplazmatski enzim povezan sa NADP⁺, GHB dehidrogenazu koja katalizuje konverziju natrijum oksibata u sukcinat-semialdehid koji se zatim biotransformiše u sukcinatnu kiselinu pomoću enzima sukcinat-semialdehid dehidrogenaza. Sukcinatna kiselina ulazi u Krebs-ov ciklus gdje se dalje metaboliše u ugljen-dioksid i vodu. Drugi mitohondrijski oksidoredukcijski enzim, transhidrogenaza, takođe katalizuje konverziju u sukcinat-semialdehid u prisustvu α-ketoglutarata. Alternativni put biotransformacije uključuje β-oksidaciju preko 3,4 dihidroksibutirata do acetil CoA, koji takođe ulazi u ciklus trikarboksilnih kiselina i na kraju nastaju ugljen-dioksid i voda. Nisu identifikovani aktivni metaboliti.

Ispitivanja *in vitro* sa združenim humanim jetrenim mikrozomima pokazuju da natrijum oksibat nema značajnog uticaja na aktivnosti humanih izoenzima: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1

ili CYP3A u koncentracijama od 3 mM (378 µg/ml). Ovi nivoi su znatno veći od nivoa postignutih sa terapijskim dozama.

Eliminacija

Klirens natrijum oksibata je skoro u potpunosti posljedica biotransformacije u ugljen-dioksid, koji se zatim eliminiše disanjem. U prosjeku, manje od 5% nepromijenjenog lijeka se pojavljuje u ljudskom urinu u roku od 6-8 sati nakon doziranja. Izlučivanje putem stolice je zanemarljivo.

Starije osobe

Kod ograničenog broja pacijenata starijih od 65 godina, farmakokinetika natrijum oksibata se nije razlikovala od one kod mlađih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika natrijum oksibata kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina nije proučavana.

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto bubrezi nemaju značajnu ulogu u izlučivanju natrijum oksibata, nije sprovedena farmakokinetička studija kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega. Ne očekuje se da funkcija bubrega djeluje na farmakokinetiku natrijum oksibata.

Oštećenje funkcije jetre

Natrijum oksibat prolazi značajan presistemički metabolizam (prvi prolaz kroz jetru). Nakon pojedinačne oralne doze od 25 mg/kg, vrijednosti AUC su bile udvostručene kod pacijenata sa cirozom jetre uz značajno smanjenje oralnog klirensa sa 9,1 kod zdravih odraslih ispitanika na 4,5, odnosno 4,1 ml/min/kg u klasi A (bez ascitesa) i klasi C (sa ascites). Poluvrijeme eliminacije je bilo značajno duže kod pacijenata klase C i klase A nego kod kontrolnih ispitanika (srednja vrijednost $t_{1/2}$ od 59 i 32 u odnosu na 22 minuta). Kod svih pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre početnu dozu treba prepoloviti, a odgovor na povećanje doze treba pažljivo pratiti (vidjeti odjeljak 4.2).

Rasa

Uticaj rase na metabolizam natrijum oksibata nije procijenjen.

5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Ponovljena primjena natrijum oksibata pacovima (90 dana i 26 sedmica) i psima (52 sedmice) nije rezultirala značajnim nalazima u kliničkoj hemiji i mikro i makro patologiji. Klinički znaci povezani sa liječenjem uglavnom su se odnosili na sedaciju, smanjeni unos hrane i sekundarne promjene tjelesne težine, povećanje tjelesne težine i težine organa. Stepem izloženost kod pacova i pasa na nivou bez uočenog efekta (NOEL), bio je manji (~50 %) nego kod ljudi. U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nije zabilježene mutagen ili klastogen efekat natrijum oksibata.

Gama butirolakton (GBL), prolijek GHB-a testiran na izloženosti sličnim onima koje se očekuju kod ljudi (1,21-1,64 puta), NTP (Nacionalni toksikološki program) je klasifikovao kao nekancerogen kod pacova i neodređeno kancerogen kod miševa, zbog blagog povećanja učestalosti feohromocitoma što je bilo teško tumačiti zbog visokog mortaliteta u grupi koja je primala visoke doze. U ispitivanju kancerogenosti oksibata kod pacova nisu identifikovani tumori povezani sa lijekom.

GHB nije imao uticaj na parenje, opštu plodnost ili parametre sperme i nije uzrokovao embrifetalnu toksičnost kod pacova izloženih do 1000 mg/kg/dan GHB-a (1,64 puta veća izloženost nego kod ljudi, izračunato u odnosu na životinje koji nisu gravidne). Perinatalni mortalitet je bio povećan, a prosječna težina mladunčadi bila je smanjena tokom perioda laktacije kod F1 životinja koje su primale visoke doze lijeka. Povezanost ovih razvojnih efekata sa toksičnošću lijeka za ženke ne može se utvrditi. Kod kunića je primijećena blaga fetotoksičnost.

Ispitivanja diskriminacije narkotika pokazuju da GHB proizvodi jedinstveni diskriminativni stimulans koji je u nekim aspektima sličan alkoholu, morfijumu i određenim lijekovima sa GABA-mimetičkim djelovanjem. Ispitivanja samoprimjene kod pacova, miševa i majmuna dale su oprečne rezultate, dok je tolerancija na GHB, kao i unakrsna tolerancija na alkohol i baklofen, jasno pokazana kod glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jabučna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)
Natrijum hidroksid (za podešavanje pH vrijednosti)
Prečišćena voda

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 40 dana.

Nakon razblaživanja u čašama za doziranje, rastvor treba upotrijebiti u roku od 24 sata.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti odjeljak 6.3.

Za uslove čuvanja nakon razblaženja lijeka, vidjeti odjeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja lijeka

180 ml rastvora u ćilibarnoj PET boci od 200 ml koja je zatvorena poklopcem bezbjednim za djecu, koji se sastoji od polipropilenskog/HDPE poklopca koji sprečava vidljivo neovlašteno korištenje (*anti tampering*) i unutrašnjom oblogom od polespana.

Svaka kutija sadrži jednu bocu, LDPE nastavak koji se utisne u bocu, dozažnu pipetu od polipropilena/HDPE (gradiusana za doziranje od 1,5 g do 4,5 g), dvije polipropilenske čašice za doziranje sa HDPE poklopcima na navoj, bezbjednim za djecu.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Nema specijalnih zahtijeva.

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Rp- Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (Administrativno sjedište i Mjesto puštanja lijeka u promet)

AS KALCEKS
Krustpils iela 71E
Riga, LV-1057
Latvija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rhei Life d.o.o. Bijeljina
Karađorđeva 24, lokal 2
76 300 Bijeljina
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

SODIUM OXYBATE KALCEKS, 500 mg/ml, oralni rastvor: 04-07.3-1-7748/23 od 01.11.2024. godine

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

01.11.2024. godine