

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sodium oxybate Accord, 500 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera 500 mg sodu hydroksymaślanu (*Natrii hydroxybutyras*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden ml roztworu zawiera około 91 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Przezroczysty, bezbarwny płynny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie narkolepsji z katapleksją u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu narkolepsji. Lekarze powinni postępować ściśle według informacji na temat przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 4,5 g/dobę hydroksymaślanu sodu podawane w dwóch równych dawkach podzielonych 2,25 g/dawkę. Dawkę należy zwiększać aż do uzyskania działania leczniczego, ocenianego na podstawie skuteczności i tolerancji (patrz punkt 4.4), do dawki maksymalnej 9 g/dobę podzielonej na dwie równe dawki, po 4,5 g/dawkę, przez dostosowanie - jednorazowe zwiększanie lub zmniejszanie dawki o 1,5 g/dobę (tzn. 0,75 g/dawkę). Należy zachować odstęp co najmniej jednego do dwóch tygodni przed kolejnym zwiększeniem dawki. Dawki 9 g/dobę nie należy przekraczać z powodu możliwości wystąpienia ciężkich objawów po dawkach 18 g/dobę lub większych (patrz punkt 4.4).

Pojedyncze dawki 4,5 g nie powinny być podawane, chyba że wcześniej ustalono dla pacjenta taką wielkość dawki.

W przypadku jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu i walproinianu (patrz punkt 4.5), zaleca się zmniejszenie dawki hydroksymaślanu sodu o 20%. Zalecana dawka początkowa hydroksymaślanu sodu, w przypadku stosowania jednocześnie z walproinianem, wynosi 3,6 g na dobę, podawana doustnie w dwóch równych dawkach podzielonych, po około 1,8 g. Jeśli jednoczesne

stosowanie jest uzasadnione, należy monitorować odpowiedź i tolerancję pacjenta, a dawkę odpowiednio dostosować (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia produktem Sodium oxybate Accord

Skutki przerwania leczenia hydroksymaślanem sodu nie były oceniane w sposób systematyczny w kontrolowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent zaprzestanie przyjmowania produktu na okres dłuższy niż 14 kolejnych dni, należy rozpocząć dostosowywanie dawki od najmniejszej rekomendowanej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zaburzenia funkcji motorycznych i (lub) poznawczych podczas stosowania hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia czynności wątroby

U wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową należy zmniejszyć o połowę i uważnie obserwować reakcję na zwiększanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć ograniczenie spożycia sodu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Młodzież i dzieci w wieku od 7 lat z minimalną masą ciała wynoszącą 15 kg:

Produkt Sodium oxybate Accord podawany jest doustnie dwa razy na dobę wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania podano w Tabeli 1.

Tabela 1 Zalecana dawka początkowa hydroksymaślanu sodu i dostosowywanie dawki dla dzieci i młodzieży

Masa ciała pacjenta	Początkowa całkowita dawka dobową (przyjmowana w 2 dawkach podzielonych)*	Schemat dostosowania dawki (do działania klinicznego)	Zalecana maksymalna całkowita dawka dobową
15 kg - <20 kg	≤ 1 g/dobę	$\leq 0,5$ g/dobę/tydzień	0,2 g/kg mc./dobę
20 kg - <30 kg	≤ 2 g/dobę	≤ 1 g/dobę/tydzień	
30 kg - <45 kg	≤ 3 g/dobę	≤ 1 g/dobę/tydzień	
≥ 45 kg	$\leq 4,5$ g/dobę	$\leq 1,5$ g/dobę/tydzień	9 g/dobę

*Przed snem i 2,5 do 4 godzin później. W przypadku dzieci, które śpią więcej niż 8 godzin na dobę, hydroksymaślan sodu można podać po położeniu dziecka spać, podczas gdy dziecko znajduje się w łóżku, w dwóch jednakowych dawkach podzielonych w odstępie czasowym wynoszącym od 2,5 do 4 godzin.

Dawkę należy stopniowo dostosowywać w zależności od skuteczności i tolerancji (patrz punkt 4.4). Odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi zwiększeniami dawki powinien wynosić co najmniej jeden do dwóch tygodni. Zalecenia dotyczące dawki hydroksymaślanu sodu (dawka początkowa, schemat dawkowania i maksymalna dawka) u dzieci i młodzieży są oparte na masie ciała. W związku z tym masę ciała pacjenci powinni sprawdzać w regularnych odstępach czasu, szczególnie podczas dostosowywania dawki, aby zapewnić, że podawana jest odpowiednia dawka hydroksymaślanu sodu.

Zalecana maksymalna dobową dawkę wynosi 0,2 g/kg mc./dobę u pacjentów pediatrycznych ważących mniej niż 45 kg. W przypadku dzieci i młodzieży ważących co najmniej 45 kg maksymalna dobową dawkę wynosi 9 g/dobę.

W przypadku jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu i walproinianu (patrz punkt 4.5), zaleca się zmniejszenie dawki hydroksymaślanu sodu o 20%, np. 4,8 g/dobę zamiast 6 g/dobę.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności hydroksymaślanu sodu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 7 lat. Hydroksymaślanu sodu nie należy podawać dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Sodium oxybate Accord należy przyjmować doustnie, bezpośrednio przed snem (kładąc się do łóżka) i ponownie po 2,5 do 4 godzin później. Zaleca się przygotowanie obu dawek produktu Sodium oxybate Accord w tym samym czasie, przed udaniem się na spoczynek. Do opakowania produktu Sodium oxybate Accord dołączona jest strzykawka dozująca oraz dwie miarki o pojemności 90 ml z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Przed przyjęciem, każda odmierzona dawka produktu Sodium oxybate Accord musi być podana w miarce i rozcieńczona w 60 ml wody. Ponieważ pokarm znacząco zmniejsza biodostępność hydroksymaślanu sodu zarówno pacjenci dorośli, jak i dzieci i młodzież powinni spożywać posiłek co najmniej kilka godzin (2-3 godziny) przed przyjęciem pierwszej dawki produktu Sodium oxybate Accord i położeniem się do łóżka. Pacjenci dorośli i dzieci i młodzież powinni zawsze zachowywać ten sam odstęp czasu pomiędzy posiłkami a przyjęciem leku. Przygotowane dawki należy zużyć w ciągu 24 godzin; należy pozbyć się niezużytego roztworu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z dużą depresją.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego.

Pacjenci leczeni opioidami lub barbituranami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sodium oxybate Accord wykazuje właściwości mogące wywoływać depresję oddechową.

Depresja oddechowa oraz depresja OUN

Hydroksymaślan sodu może także wywoływać depresję oddechową. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem bezdechu sennego oraz zachować ostrożność podczas rozważania leczenia.

Zaobserwowano bezdech i depresję oddechową u zdrowych pacjentów, będących na czczo, po podaniu pojedynczej dawki 4,5 g (dawka dwukrotnie większa od zalecanej dawki początkowej).

W trakcie nadzoru po wprowadzeniu produktu do obrotu zaobserwowano, że stosowanie hydroksymaślanu sodu może predysponować pacjentów do występowania uczucia dławienia podczas snu. Należy uzyskać od pacjentów informacje o występujących objawach depresji OUN lub depresji oddechowej. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów depresji oddechowej w trakcie leczenia. Ze względu na większe ryzyko bezdechu sennego u chorych z BMI ≥ 40 kg/m², pacjenci tacy powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia hydroksymaślanem sodu.

Około 80% pacjentów otrzymujących hydroksymaślan sodu w badaniach klinicznych, stosowało jednocześnie środki pobudzające OUN. Nie wiadomo, czy miało to wpływ na oddychanie podczas snu. Przed zwiększeniem dawki hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.2), lekarze przepisujący lek powinni być świadomi, że u do 50% chorych na narkolepsję występuje zespół bezdechu sennego.

- *Benzodiazepiny*

Ponieważ istnieje możliwość wystąpienia zwiększonego ryzyka depresji oddechowej należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu i benzodiazepin.

- *Alkohol i substancje działające hamująco na OUN*

Jednoczesne stosowanie alkoholu lub jakichkolwiek produktów leczniczych o działaniu hamującym na OUN z hydroksymaślanem sodu może zwiększyć działanie hamujące hydroksymaślanu sodu na OUN, jak również zwiększyć ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Dlatego należy ostrzec pacjentów, aby nie przyjmowali alkoholu podczas leczenia hydroksymaślanem sodu.

- *Inhibitory dehydrogenazy gamma-hydroksymaślanu (GHB)*

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie kwasem walproinowym lub innymi inhibitorami dehydrogenazy GHB, ponieważ obserwowano interakcje farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne podczas jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu oraz kwasu walproinowego (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy rozważyć dostosowanie dawki. Dodatkowo należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję pacjenta i odpowiednio dostosować dawkę.

- *Topiramet*

Dostępne są obserwacje kliniczne przypadków śpiączki i zwiększenia stężenia GHB po jednoczesnym podaniu hydroksymaślanu sodu z topiramatem. Dlatego należy przestrzec pacjentów przed jednoczesnym stosowaniem topiramat z hydroksymaślanem sodu (patrz punkt 4.5).

Możliwość nadużywania i uzależnienie

Hydroksymaślan sodu, który jest solą sodową gamma-hydroksymaślanu (GHB), jest substancją czynną o znanych właściwościach uzależniających działającą hamująco na OUN (ośrodkowy układ nerwowy). Przed podjęciem leczenia lekarz na podstawie wywiadu powinien ocenić, czy pacjent nie nadużywał leków lub ocenić skłonność pacjenta do nadużywania leków. Takiego pacjenta należy starannie obserwować i w przypadku podejrzenia uzależnienia, leczenie hydroksymaślanem sodu należy przerwać.

Zaobserwowano pojedyncze przypadki uzależnienia w wyniku niedozwolonego stosowania GHB w częstych, wielokrotnych dawkach (18 g do 250 g/dobę) przekraczających zakres dawek terapeutycznych. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na występowanie uzależnienia u pacjentów stosujących hydroksymaślan sodu w dawkach terapeutycznych, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości.

Pacjenci chorzy na porfirię

Stosowanie hydroksymaślanu sodu u pacjentów z porfirią nie jest uznane za bezpieczne, ponieważ wykazano działanie porfiriogenne u zwierząt i w warunkach *in vitro*.

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas leczenia hydroksymaślanem sodu u pacjentów może wystąpić stan splątania. W takich przypadkach należy przeprowadzić pełną ocenę stanu pacjenta i rozważyć zastosowanie leczenia odpowiedniego dla konkretnego przypadku. Inne zdarzenia neuropsychiatryczne to niepokój, psychozy, paranoja, omamy i pobudzenie ruchowe. Wystąpienie zaburzeń myślenia, w tym myśli o popełnieniu aktów przemocy (w tym skrzywdzeniu innych) i (lub) zaburzeń zachowania u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu, wymaga starannej i niezwłocznej oceny stanu pacjenta.

Wystąpienie depresji podczas leczenia hydroksymaślanem sodu wymaga starannej i niezwłocznej oceny stanu pacjenta. Pacjenci z zaburzeniami afektywnymi (w tym zaburzeniami depresyjnymi, stanami lękowymi i chorobą dwubiegunową), próbami samobójczymi i psychozą w wywiadzie

powinni być obserwowani ze szczególną starannością, pod kątem wystąpienia objawów depresji i (lub) myśli samobójczych podczas leczenia hydroksymaślanem sodu. Duża depresja jest przeciwwskazaniem do stosowania hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.3).

Jeżeli podczas leczenia hydroksymaślanem sodu u pacjenta wystąpi nietrzymanie moczu lub kału, lekarz prowadzący powinien rozważyć wykonanie badań w celu wykluczenia innych możliwych przyczyn.

W badaniach klinicznych donoszono o przypadkach chodzenia we śnie u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu. Nie jest jasne, czy niektóre bądź wszystkie takie przypadki odpowiadają prawdziwemu somnambulizmowi (zaburzeniu snu typu parasomnii występującemu w fazie non-REM), czy też innemu swoistemu schorzeniu. W przypadku każdego pacjenta z chodzeniem we śnie należy pamiętać o możliwości zranienia lub uszkodzenia ciała. Z tego względu przypadki chodzenia we śnie należy poddać wszechstronnej ocenie klinicznej i rozważyć zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Dzieci i młodzież:

Monitorowanie podczas fazy dostosowywania dawki

Podczas każdorazowego zwiększania dawki, należy uważnie monitorować tolerancję u pacjenta, zwłaszcza w odniesieniu do potencjalnych objawów ośrodkowego układu nerwowego i depresji oddechowej. Staranne monitorowanie powinno obejmować obserwację przez rodzica/opiekuna oddechu dziecka po podaniu hydroksymaślanu sodu w celu oceny, czy występują jakiegokolwiek nieprawidłowości w oddychaniu w ciągu pierwszych dwóch godzin, na przykład głośny oddech, bezdech senny, sinica warg/twarzy. W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości w oddychaniu należy zasięgnąć porady lekarza. Jeżeli po podaniu pierwszej dawki zostaną zauważone jakiegokolwiek nieprawidłowości, nie należy podawać drugiej dawki. Jeżeli nieprawidłowości nie zostaną stwierdzone, można podać drugą dawkę. Drugiej dawki nie należy podawać wcześniej niż 2,5 godziny lub później niż 4 godziny po podaniu pierwszej dawki. W indywidualnych przypadkach, np. jeżeli nie ma pewności, czy rodzic/opiekunowie są w stanie dokładnie monitorować stan pacjenta, zgodnie z opisem, nie zaleca się stosowania hydroksymaślanu sodu, chyba że istnieje możliwość zorganizowania nadzoru medycznego nad tym leczeniem.

W razie wątpliwości dotyczących podania dawki nie należy ponownie jej podawać, w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania.

Zmniejszenie masy ciała

Zmniejszenie masy ciała występuje często wśród pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu (patrz punkt 4.8). W przypadku dzieci i młodzieży ważne jest, aby kontrolować ich masę ciała w regularnych odstępach czasu, zwłaszcza podczas dostosowywania dawki, aby zapewnić, że podawana jest odpowiednia dawka hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

W przypadku dzieci i młodzieży należy zachować szczególną ostrożność przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu (patrz punkt 4.8), w celu oceny wszelkich potencjalnych stanów samobójczych lub depresyjnych i monitorowanie wszelkich zdarzeń związanych z leczeniem.

Alkohol i środki działające hamująco na OUN

Biorąc pod uwagę ryzyko spożywania alkoholu przez nastolatków, zauważono, że alkohol może ponadto zwiększyć depresyjny wpływ hydroksymaślanu sodu na ośrodkowy układ nerwowy i oddechowy u dzieci – młodzieży przyjmującej hydroksymaślan sodowy (patrz punkt 4.5).

Spożycie sodu

Produkt leczniczy zawiera 182 mg sodu na dawkę 1 mg hydroksymaślanu sodu, co odpowiada 9,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę produktu leczniczego odpowiada 81,9% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Uważa się, że produkt Sodium oxybate Accord zawiera wysoką zawartość sodu. Należy wziąć to pod uwagę, szczególnie w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Należy rozważyć przyjmowanie zmniejszonej ilości sodu, szczególnie u pacjentów z niewydolnością krążenia, nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.9).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu hydroksymaślanu sodu u osób w wieku podeszłym są bardzo ograniczone. Z tego względu u pacjentów w podeszłym wieku należy obserwować, czy nie występują oznaki zaburzenia funkcji motorycznych i (lub) poznawczych podczas stosowania hydroksymaślanu sodu.

Pacjenci z padaczką

Zaobserwowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności hydroksymaślanu sodu u osób chorych na padaczkę, dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Objawy z odbicia i zespół odstawienny

Skutki przerwania leczenia hydroksymaślanem sodu nie były systematycznie oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych. U niektórych pacjentów może dojść do nawrotu katapleksji ze zwiększoną częstością po zakończeniu leczenia hydroksymaślanem sodu, jakkolwiek może to być także wynikiem naturalnej zmienności przebiegu choroby. Chociaż dane z badań klinicznych, dotyczące stosowania hydroksymaślanu sodu w dawkach terapeutycznych u pacjentów z narkolepsją i (lub) katalepsją, nie wskazują jednoznacznie na występowanie zespołu odstawiennego, w rzadkich przypadkach po odstawieniu GHB obserwowano takie zdarzenia jak bezsenność, ból głowy, lęk, zawroty głowy, zaburzenia snu, senność, omamy i zaburzenia psychiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spożywanie alkoholu w trakcie leczenia hydroksymaślanem sodu może spowodować nasilenie hamującego działania hydroksymaślanu sodu na OUN. Należy ostrzec pacjentów, aby nie spożywali jednocześnie z hydroksymaślanem sodu żadnych napojów alkoholowych.

Hydroksymaślan sodu nie powinien być stosowany równocześnie z lekami uspokajającymi o działaniu nasennym ani z innymi substancjami o działaniu hamującym na OUN.

Uspokajające leki nasenne

W badaniach dotyczących interakcji hydroksymaślanu sodu (pojedyncza dawka 2,25 g) i lorazepamu (w pojedynczej dawce 2 mg) i winianu zolpidemu (w pojedynczej dawce 5 mg), przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach, nie wykazano interakcji farmakokinetycznych. Wzmogoną senność obserwowano po jednoczesnym podaniu hydroksymaślanu sodu (2,25 g) i lorazepamu (2 mg). Interakcje farmakodynamiczne z zolpidemem nie były oceniane. Po większych dawkach do 9 g/dobę hydroksymaślanu sodu w połączeniu z większymi dawkami leków nasennych (w zalecanym przedziale dawek), interakcje farmakodynamiczne związane z objawami depresji OUN i (lub) depresji oddechowej nie mogą być wykluczone (patrz punkt 4.3).

Tramadol

W badaniach interakcji hydroksymaślanu sodu (pojedyncza dawka 2,25 g) oraz tramadolu (w pojedynczej dawce 100 mg), przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach, nie wykazano interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Po większych dawkach do 9 g/dobę hydroksymaślanu sodu w połączeniu z większymi dawkami opioidów (w zalecanym przedziale dawek), interakcje farmakodynamiczne związane z objawami depresji OUN i (lub) depresji

oddechowej nie mogą być wykluczone (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwdepresyjne

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między hydroksymaślanem sodu (pojedyncza dawka 2,25 g) i lekiem przeciwdepresyjnym – chlorowodorkiem protryptyliny (pojedyncza dawka 10 mg) i duloksetyną (60 mg w stanie stacjonarnym). Nie stwierdzono dodatkowego wpływu na senność przy porównywaniu pojedynczych dawek hydroksymaślanu sodu w monoterapii (2,25 g) i hydroksymaślanu sodu (2,25 g) w połączeniu z duloksetyną (60 mg w stanie stacjonarnym). Leki przeciwdepresyjne były stosowane w leczeniu katapleksji. Nie można wykluczyć możliwości addytywnego działania leków przeciwdepresyjnych i hydroksymaślanu sodu. Częstość występowania działań niepożądanych wzrosła, gdy hydroksymaślan sodu był podawany razem z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Modafinil

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między hydroksymaślanem sodu (pojedyncza dawka 4,5 g) i modafinilem (pojedyncza dawka 200 mg). Hydroksymaślan sodu podawano równocześnie z środkami pobudzającymi OUN u około 80% pacjentów w badaniach klinicznych w narkolepsji. Nie wiadomo, czy miało to wpływ na oddychanie podczas nocy.

Omeprazol

Równoczesne podawanie omeprazolu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę hydroksymaślanu sodu. Nie ma zatem konieczności dostosowania dawkowania hydroksymaślanu sodu w przypadku równoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej.

Ibuprofen

Badanie interakcji u dorosłych pacjentów nie wykazało interakcji farmakokinetycznej między hydroksymaślanem sodu i ibuprofenem.

Diklofenak

Badanie interakcji u dorosłych pacjentów nie wykazało interakcji farmakokinetycznej między hydroksymaślanem sodu i diklofenakiem. Jednoczesne stosowanie hydroksymaślanu sodu i diklofenaku u dorosłych, zdrowych ochotników spowodowało zmniejszenie zaburzeń koncentracji związanych ze stosowaniem hydroksymaślanu sodu, co określono za pomocą testów psychometrycznych.

Inhibitory dehydrogenazy gamma-hydroksymaślanu (GHB)

Ponieważ hydroksymaślan sodu jest metabolizowany przez dehydrogenazę GHB, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia interakcji z lekami stymulującymi lub hamującymi ten enzym (np. kwasem walproinowym, fenytoiną lub etosuksymidem) (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie hydroksymaślanu sodu (6 g na dobę) z kwasem walproinowym (1250 mg na dobę) powodowało zwiększenie ekspozycji systemowej na hydroksymaślan sodu o około 25%, przy jednoczesnym braku znaczącego wpływu na C_{max}. Nie obserwowano zmian w farmakokinetyce kwasu walproinowego. Obserwowane efekty farmakodynamiczne, w tym nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych oraz senności, były większe w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków, niż podczas stosowania ich pojedynczo. Jeśli jednoczesne stosowanie jest uzasadnione, należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję i, jeśli to konieczne, dostosować dawkę.

Topiramate

Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania hydroksymaślanu sodu z topiramatem, ponieważ w obserwacji klinicznej zgłaszano przypadki śpiączki i zwiększenia stężenia GHB w osoczu pacjentów stosujących jednocześnie hydroksymaślan sodu i topiramate (patrz punkt 4.4).

Badania *in vitro* na pochodzących od różnych dawców ludzkich mikrosomach wątroby wskazują, że hydroksymaślan sodu nie hamuje istotnie aktywności izoenzymów ludzkich (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, ale zaobserwowano śmiertelność zarodków w badaniach na szczurach i królikach (patrz punkt 5.3).

Z danych pochodzących od ograniczonej liczby kobiet w ciąży narażonych w pierwszym trymestrze ciąży na działanie hydroksymaślanu sodu, wynika możliwe zwiększenie ryzyka poronień samoistnych. Do tej pory brak innych istotnych danych epidemiologicznych. Ograniczone dane pochodzące od pacjentek w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wykazały wpływu hydroksymaślanu sodu na powstawanie wad rozwojowych ani działania toksycznego na płód, ani na noworodka.

Stosowanie hydroksymaślanu sodu nie jest zalecane podczas ciąży.

Karmienie piersią

Hydroksymaślan sodu i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. U noworodków, karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksymaślan sodu, obserwowano zmiany cyklu snu, które mogły być związane z wpływem hydroksymaślanu sodu na układ nerwowy. Hydroksymaślanu sodu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu hydroksymaślanu sodu na płodność. W badaniach na samcach i samicach szczurów z zastosowaniem dawek do 1000 mg/kg mc./dobę, nie udowodniono szkodliwego wpływu GHB na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydroksymaślan sodu wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przez co najmniej 6 godzin po przyjęciu hydroksymaślanu sodu, pacjentom nie wolno podejmować czynności wymagających niezaburzonej koncentracji uwagi lub koordynacji ruchowej, np. obsługiwanie urządzeń mechanicznych i prowadzenia pojazdów mechanicznych.

W początkowym okresie stosowania hydroksymaślanu sodu, przed upewnieniem się, czy produkt oddziałuje na organizm pacjenta także następnego dnia po podaniu, pacjenci muszą zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia samochodu, obsługiwanie ciężkich urządzeń mechanicznych lub wykonywania innych czynności, które mogą być niebezpieczne lub wymagać niezaburzonej koncentracji uwagi.

W przypadku dzieci i młodzieży, lekarze i rodzice lub opiekunowie muszą zdawać sobie sprawę, że w przypadku, gdy stosunek dobowej dawki do masy ciała przekracza 0,1 g/kg mc./dobę, czas oczekiwania może być dłuższy niż 6 godzin, w zależności od wrażliwości indywidualnej.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży, profil bezpieczeństwa był jakościowo taki sam.

U dorosłych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, nudności i bóle głowy, występujące u 10% do 20% pacjentów. Najcięższymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi są: próby samobójcze, psychoza, depresja oddechowa i drgawki.

U dorosłych skuteczność i bezpieczeństwo hydroksymaślanu sodu jako środka przeciwnarkoleptycznego, została ustalona w czterech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, prowadzonych w równoległych grupach, kontrolowanych placebo, badaniach klinicznych u pacjentów z narkolepsją i katapleksją, z wyjątkiem jednego badania, gdzie katapleksja nie była kryterium włączenia pacjentów do badania. Przeprowadzono dwa badania fazy 3 i jedno fazy 2, podwójnie zaślepienie, prowadzone w równoległych grupach, kontrolowane placebo w celu oceny stosowania hydroksymaślanu sodu w fibromialgii u osób dorosłych. Dodatkowo w punkcie 4.5 podsumowano przeprowadzone randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, prowadzone metodą próby krzyżowej, badania interakcji z zastosowaniem ibuprofenu, diklofenaku i kwasu walproinowego u zdrowych dorosłych ochotników.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych, zgłaszano również działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Nie zawsze jest możliwe wiarygodne ustalenie częstości ich występowania w leczonej populacji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Określenia częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zapalenie nosa i gardła, zapalenie zatok
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	jadłowstręt, zmniejszenie apetytu
	Częstość nieznana	odwodnienie, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	depresja, katapleksja, niepokój, niezwykle sny, stan splątania, dezorientacja, koszmary senne, chodzenie we śnie, zaburzenia snu, bezsenność, trudności w kontynuowaniu snu, nerwowość
	Niezbyt często	próby samobójcze, psychoza, paranoja, omamy, zaburzenia myślenia, pobudzenie, trudności w zasypianiu
	Częstość nieznana	myśli samobójcze, myśli homicydalne, agresja, euforia, zaburzenia odżywiania związane ze snem, atak paniki, mania/choroba afektywna dwubiegunowa, urojenia, bruksizm, drażliwość i zwiększenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	zawroty głowy, ból głowy
	Często	porażenie występujące podczas snu, senność, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia uwagi,

		niedoczulica, parestezje, uspokojenie polekowe, zaburzenia smaku
	Niezbyt często	mioklonie, niepamięć, zespół niespokojnych nóg
	Częstość nieznana	drgawki, utrata świadomości, dyskineza
Zaburzenia oka	Często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
	Częstość nieznana	szumy uszne
Zaburzenia serca	Często	kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność, chrapanie, przekrwienie nosa
	Częstość nieznana	depresja oddechowa, bezdech senny, uczucie dławienia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności (częstość występowania nudności jest większa u kobiet niż u mężczyzn)
	Często	wymioty, biegunka, ból w nadbrzuszu
	Niezbyt często	nietrzymanie kału
	Częstość nieznana	suchość w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	nadmierne pocenie, wysypka
	Częstość nieznana	pokrzywka, obrzęk naczyniouchowy, łojotok
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	moczenie nocne, nietrzymanie moczu
	Częstość nieznana	częstomocz/nagła potrzeba oddania moczu, nykturia (nadmierne oddawanie moczu w nocy)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	astenia, uczucie zmęczenia, uczucie bycia pijanym, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie masy ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	upadki

Opis wybranych działań niepożądanych

U niektórych pacjentów, po zakończeniu leczenia hydroksymaślanem sodu, może dojść do nawrotu katapleksji ze zwiększoną częstością. Może to jednak być wynikiem naturalnej zmienności przebiegu choroby. Chociaż dane z badań klinicznych hydroksymaślanu sodu, stosowanego w dawkach terapeutycznych u pacjentów z narkolepsją i (lub) katalepsją nie wskazują jednoznacznie na występowanie zespołu odstawiennego, w rzadkich przypadkach po odstawieniu GHB obserwowano takie działania niepożądane jak bezsenność, ból głowy, lęk, zawroty głowy, zaburzenia snu, senność, omamy i zaburzenia psychiatryczne.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu narkolepsji z objawami katapleksji ustalono dla dzieci i młodzieży, w wielośrodowym badaniu fazy 2/3 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z randomizowanym odstawieniem produktu leczniczego.

W badaniu prowadzonym wśród dzieci i młodzieży najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały: moczenie mimowolne (18,3%), nudności (12,5%), wymioty (8,7%), zmniejszenie masy ciała (8,7%), osłabienie łaknienia (6,7%), ból głowy (5,8%), zawroty głowy (5,8%). Zgłaszano również działania niepożądane obejmujące myśli samobójcze (1%) i ostrą psychozę (1%) (patrz punkt 4.4 i punkt 5).

Obserwacja bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazała, że stosowanie hydroksymaślanu sodu, u niektórych dzieci w wieku od 7 do <18 lat było przerywane z powodu nietypowego zachowania, agresji i zmiany nastroju.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące objawów przedawkowania hydroksymaślanu sodu są ograniczone. Większość danych dotyczy niedozwolonego stosowania GHB. Hydroksymaślan sodu to sól sodowa GHB. Zdarzenia związane z zespołem odstawiennym obserwowano po stosowaniu dawek większych niż zakres terapeutyczny.

Objawy

U pacjentów obserwowano różnego stopnia zaburzenia świadomości, które mogą gwałtownie się zmieniać, przechodząc od stanu splątania i pobudzenia ruchowego z agresją do ataksji i śpiączki. Można zaobserwować wymioty (nawet w przypadku zaburzonej świadomości), obfite pocenie, ból głowy i zaburzenia sprawności psychomotorycznej. Zgłaszano zamglone widzenie. W przypadku stosowania większych dawek obserwowano pogłębiającą się śpiączkę oraz kwasicę. Donoszono o występowaniu mioklonii i drgawek toniczno-klonicznych. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu częstości i głębokości oddechów oraz o zagrażającej życiu depresji oddechowej, wymagającej zaintubowania chorego i prowadzenia oddechu wspomaganego. Obserwowano oddech Cheyne-Stokesa i bezdech. Utracie przytomności mogą towarzyszyć bradykardia i hipotermia oraz zmniejszenie napięcia mięśniowego, jednakże odruchy głębokie pozostają bez zmian. Bradykardia ustępowała po dożylnym podaniu atropiny. Zgłaszano przypadki hipernatremii z zasadowicą metaboliczną podczas jednoczesnego przyjmowania infuzji NaCl.

Postępowanie

Jeżeli istnieje podejrzenie zatrucia wielolekowego, można rozważyć płukanie żołądka. Ponieważ do wymiotów może dojść mimo zaburzeń świadomości, należy zapewnić odpowiednie ułożenie pacjenta (w pozycji leżącej na lewym boku) oraz ochronę dróg oddechowych za pomocą intubacji. Chociaż u pacjentów w głębokiej śpiączce odruch gardłowy może być nieobecny, nawet osoby nieprzytomne mogą próbować się przeciwstawić próbom intubacji. Należy rozważyć szybką indukcję (bez zastosowania środka uspokajającego).

Nie należy oczekiwać ustąpienia działania hamującego hydroksymaślanu sodu na ośrodkowy układ nerwowy po podaniu flumazenilu. Brak wystarczających dowodów, pozwalających zalecić stosowanie naloksonu w leczeniu przedawkowania zgłaszano jednak ich stosowanie w przypadkach kwasicy spowodowanej przedawkowaniem GHB. Nie badano stosowania hemodializy i innych metod

pozaustrojowego usuwania z organizmu w przypadku przedawkowania hydroksymaślanu sodu. Stosowanie takich metod może być jednak uzasadnione ze względu na szybki metabolizm hydroksymaślanu sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy; kod ATC: N07XX04

Mechanizm działania

Hydroksymaślan sodu wykazuje działanie hamujące ośrodkowy układ nerwowy – zmniejsza nadmierną senność w ciągu dnia i katapleksję u chorych na narkolepsję oraz modyfikuje strukturę snu redukując nieciągły, nocny sen. Dokładny mechanizm działania hydroksymaślanu sodu nie jest znany. Uważa się jednak, że hydroksymaślan sodu sprzyja występowaniu snu wolnofalowego (fale delta) i wydłuża czas snu w nocy. Hydroksymaślan sodu podany przed snem nocnym wzmacnia stadium 3 i 4 snu i latencję snu z jednoczesnym zmniejszeniem częstości występowania snu fazy REM w trakcie zasypiania (SOREMP). Jego działanie może zależeć od innych mechanizmów, które jeszcze nie zostały wyjaśnione. W bazie danych badań klinicznych ponad 80% pacjentów jednocześnie nadal stosowało środki pobudzające.

Dorośli

Skuteczność hydroksymaślanu sodu jako środka przeciwnarkoleptycznego została ustalona w czterech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, prowadzonych w równoległych grupach badaniach klinicznych, kontrolowanych z użyciem placebo (Badania 1, 2, 3 oraz 4), u pacjentów z narkolepsją i katapleksją, z wyjątkiem badania 2, gdzie katapleksja nie była kryterium włączenia pacjentów do badania. We wszystkich badaniach dozwolone było użycie środków pobudzających OUN (z wyjątkiem fazy aktywnego leczenia w Badaniu 2); leki przeciwdepresyjne były odstawione przed aktywnym leczeniem we wszystkich badaniach, za wyjątkiem Badania 2. W każdym z badań dawka dobową podzieloną była na dwie równe dawki. Pierwsza dawka przyjmowana była każdego wieczoru przed snem, a dawka druga 2,5 - 4 godziny później.

Tabela 2 Badania kliniczne przeprowadzone z użyciem hydroksymaślanu sodu w leczeniu narkolepsji

Badanie	Pierwszorzędowa miara skuteczności	N	Drugorzędowa miara skuteczności	Czas trwania	Aktywne leczenie i dawka (g/dobę)
Badanie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Architektura snu/Katapleksja/Naps/FOSQ	8 tygodni	hydroksymaślan sodu 4.5 - 9
Badanie 2	EDS (MWT)	231	Architektura snu/ESS/CGIc/Naps	8 tygodni	hydroksymaślan sodu 6 - 9 Modafinil 200-600 mg
Badanie 3	Katapleksja	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 tygodnie	hydroksymaślan sodu 3 - 9
Badanie 4	Katapleksja	55	Brak	4 tygodnie	hydroksymaślan sodu 3 - 9

EDS – Excessive daytime sleepiness; ESS – Epworth Sleepiness Scale; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; Naps – Number of inadvertent daytime naps; CGIc – Clinical Global Impression of Change; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Do Badania 1 zakwalifikowano 246 pacjentów z narkolepsją, włączając 1 tygodniowy okres ustalania dawki. Jako pierwszorzędową miarę skuteczności przyjęto zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia mierzone skalą Epworth Sleepiness Scale (ESS), oraz zmiany w całkowitej ciężkości objawów narkolepsji oceniane przez badacza z użyciem miary Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)

Tabela 3 Podsumowanie EES w Badaniu 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS; range 0-24)				
Dawka [g/dobę (n)]	Wartości wyjściowe	Punkt końcowy	Średnia zmiana w stosunku do wartości	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych
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 4 Podsumowanie CGI-c w Badaniu 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dawka [g/dobę (n)]	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie* N (%)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (wartości p) (p-value)
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

* Dane CGI-c były analizowane przez zdefiniowanie grupy pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie z wynikami bardzo dobrymi lub dobrymi.

Badanie 2 porównywało efekty doustnego podania hydroksymaślanu sodu, modafinilu i hydroksymaślanu sodu z modafinilem, z efektami wywołanymi przez placebo w leczeniu senności, w ciągu dnia w narkolepsji. Podczas 8-tygodniowego, podwójnie zaślepionego badania pacjenci przyjmowali modafinil w ustalonej dla siebie dawce lub równoważną dawkę placebo. Dawka hydroksymaślanu sodu lub równoważna dawka placebo wynosiły 6 g/dobę przez pierwsze 4 tygodnie i była zwiększana do 9 g/dobę przez pozostałe 4 tygodnie. Pierwszorzędową miarą skuteczności była nadmierna senność w ciągu dnia mierzona odpowiedziami w teście MWT.

Tabela 5 Podsumowanie wyników testu MWT w Badaniu 2

BADANIE 2				
Dawka	Wartości wyjściowe	Punkt końcowy	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	Punkt końcowy w porównaniu z placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Hydroksymaślan sodu (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Hydroksymaślan sodu + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Do Badania 3 włączono 136 pacjentów z narkolepsją oraz z katapleksją o nasileniu umiarkowanym

lub ciężkim (mediana wynosiła 21 ataków katapleksji w tygodniu) według oceny w punkcie wyjścia. Pierwszorzędową miarą skuteczności w tym badaniu była częstość napadów katapleksji.

Tabela 6 Podsumowanie wyników Badania 3

Dawkowanie	Liczba uczestników	Napady katapleksji		
Badanie 3		Wartości wyjściowe	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	Zmiana w stosunku do Wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (wartości p)
		Średnia liczba napadów na tydzień		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/day	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/day	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/day	33	23,5	-16	0,0008

W Badaniu 4 uczestniczyło 55 pacjentów z narkolepsją, którzy stosowali uprzednio hydroksymaślan sodu w badaniu otwartym, przez okres od 7 do 44 miesięcy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy kontynuującej leczenie hydroksymaślanem sodu w stałej dawce lub do grupy otrzymującej placebo. Badanie 4 zostało zaprojektowane specjalnie do oceny skuteczności działania hydroksymaślanu sodu po jego odstawieniu po długotrwałym okresie stosowania. W badaniu tym pierwszorzędowym parametrem w ocenie skuteczności była częstość występowania napadów katapleksji.

Tabela 7 Podsumowanie wyników Badania 4

Grupa badana	Liczba uczestników	Napady katapleksji		
Badanie 4		Wartości wyjściowe	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu
		Średnia liczba napadów/dwa tygodnie		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Hydroksymaślan sodu	26	1,9	0	p <0,001

W badaniu 4 odpowiedź była zbliżona pod względem liczby napadów u pacjentów stosujących dawki 6 g do 9 g/dobę, ale nie stwierdzono żadnych efektów u pacjentów przyjmujących dawki mniejsze niż 6 g/dobę.

Dzieci i młodzież

Skuteczność hydroksymaślanu sodu u dzieci i młodzieży, u których występowała narkolepsja z katapleksją została ustalona w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z randomizowanym odstawieniem leku. Badanie wykazało skuteczność kliniczną hydroksymaślanu sodu w leczeniu katapleksji i nadmiernej senności w ciągu dnia (ang. *Excess Daytime Sleepiness*, EDS) w narkolepsji u pacjentów pediatrycznych.

63 pacjentów zrandomizowano do populacji oceny skuteczności, gdzie pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w tym badaniu była zmiana liczby napadów katapleksji w tygodniu podczas ostatnich dwóch tygodni okresu przyjmowania stałej dawki i okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

W okresie badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby mediana (Q1, Q3) zmiany w stosunku do punktu wyjściowego (tj. ostatnie 2 tygodnie okresu przyjmowania stałej dawki) w tygodniowej liczbie ataków katapleksji wynosiła 12,71 (3,44, 19,77) dla pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,27 (-1,00, 2,50) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu.

Tabela 8 Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniu 13-005 u dzieci/młodzieży

Leczona grupa	Liczba pacjentów	Liczba ataków katapleksji w tygodniu (mediana)		
		Punkt wyjściowy (tj. ostatnie 2 tygodnie okresu przyjmowania stałej dawki)	Okres prowadzony metodą podwójnie ślepej próby	Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Hydroksymaślan sodu	31	3,50	3,77	0,27
wartość <i>p</i>				<0,0001

Podobne wyniki obserwowano w przypadku przeprowadzenia analizy podgrup według grup wiekowych (7-11 lat i 12-17 lat) dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Podczas okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, u uczestników w wieku od 7 do 11 lat, mediana (Q1, Q3) zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w liczbie napadów katapleksji w tygodniu wynosiła 18,32 (7,58, 35,75) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,13 (-1,15, 2,05) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu ($p < 0,0001$). Podczas okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, u uczestników w wieku od 12 do 17 lat, mediana (Q1, Q3) zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w liczbie napadów katapleksji w tygodniu wynosiła 9,39 (1,08, 16,12) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,58 (-0,88, 2,58) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu ($p = 0,0044$).

Podczas okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby mediana (Q1, Q3) zmiany dla drugorzędowego punktu końcowego (zmiana wyników w skali ESS) w stosunku do punktu wyjściowego (oceniana podczas wizyty 3. – koniec okresu przyjmowania stałej dawki) w wyniku oceny w skali senności Epworth dla dzieci i młodzieży (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent, ESS-CHAD) wynosiła 3,0 (1,0, 5,0) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,0 (-1,0, 2,0) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu. Porównanie zmiany rangi w stosunku do punktu wyjściowego pomiędzy grupami leczenia było statystycznie istotne ($p = 0,0004$) w analizie na podstawie modelowania ANCOVA, w którym leczenie stanowiło czynnik, a wartość wyjściowa rangi było zmienną towarzyszącą. Uczestnicy zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo osiągnęli przeciętnie wyższe wyniki w skali ESS (CHAD) w punkcie wyjściowym w porównaniu z pacjentami przyjmującymi hydroksymaślan sodu.

Tabela 9 Podsumowanie wyniku oceny ESS (CHAD) w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (populacja oceny skuteczności)

Leczona grupa	Liczba pacjentów	Zmiana wyniku w skali ESS (CHAD) (mediana)		
		Punkt wyjściowy (Wizyta 3 – koniec okresu przyjmowania stałej dawki)	Zakończenie okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (Wizyta 4)	Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Hydroksymaślan sodu	31	8,0	9,0	0,0
wartość p				0,0004

Wykaz skrótów: ESS (CHAD) = Skala senności Epworth dla dzieci i młodzieży

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym hydroksymaślan sodu wchłania się szybko i prawie całkowicie; posiłek bogatotłuszczowy opóźnia i zmniejsza wchłanianie. Jest eliminowany głównie na drodze przemian metabolicznych, a okres półtrwania wynosi 0,5 do 1 godziny. Farmakokinetyka jest nieliniowa, z polem powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) zwiększającym się 3,8 razy po podwojeniu dawki z 4,5 g do 9 g. Wielokrotne podanie leku nie wpływa na farmakokinetykę.

Wchłanianie

Hydroksymaślan sodu wchłania się szybko po podaniu doustnym, całkowita biodostępność wynosi około 88%. Przeciętne maksymalne stężenia w osoczu (1. i 2. maksymalne stężenie) po podaniu dawki dobowej 9 g podzielonej na dwie równoważne dawki, podawane w odstępie 4 godzin wynosiły odpowiednio 78 i 142 µg/ml. W ośmiu badaniach farmakokinetyki przeciętna długość okresu do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu (Tmax) wynosiła od 0,5 do 2 h. Po podaniu doustnym zwiększających się dawek, stężenie hydroksymaślanu sodu w osoczu zwiększa się więcej niż proporcjonalnie. Nie badano farmakokinetyki po podaniu pojedynczych dawek większych niż 4,5 g. Podanie hydroksymaślanu sodu bezpośrednio po posiłku bogatotłuszczowym powodowało opóźnienie wchłaniania (przeciętny Tmax wydłużył się z 0,75 h do 2,0 h) i zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu (Cmax) średnio o 58% oraz ekspozycji układowej (AUC) o 37%.

Dystrybucja

Hydroksymaślan sodu to związek hydrofilny, którego pozorna objętość dystrybucji wynosi średnio 190-384 ml/kg mc. W zakresie stężeń 3- 300 µg/ml mniej niż 1% hydroksymaślanu sodu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Z badań na zwierzętach wynika, że główny szlak eliminacji hydroksymaślanu sodu to przemiany metaboliczne, wytwarzanie dwutlenku węgla i wody przy wykorzystaniu cyklu kwasów trikarboksylowych (cykl Krebsa) i wtórnie β-oksydacji. W pierwotnym szlaku metabolicznym uczestniczy związek z NADP⁺ enzym cytozolowy o nazwie dehydrogenaza GHB, katalizujący przemianę hydroksymaślanu sodu do semialdehydu bursztynowego, który następnie ulega biotransformacji do kwasu bursztynowego przez enzym dehydrogenazę semialdehydu bursztynowego. Kwas bursztynowy wchodzi w cykl Krebsa, ulegając rozkładowi do dwutlenku węgla i wody. Kolejny enzym mitochondrialny z grupy oksydoreduktaz (transhydrogenaza) także katalizuje przemianę w semialdehyd bursztynowy w obecności α-ketoglutaranu. Alternatywny szlak biotransformacji polega na β-oksydacji przez 3,4-dihydroksymaślan do acetylokoenzymu A, który także wchodzi w cykl kwasu cytrynowego, ulegając rozkładowi do dwutlenku węgla i wody. Nie zidentyfikowano czynnych metabolitów.

Badania *in vitro* z udziałem pochodzących od różnych dawców ludzkich mikrosomów wątroby wskazują, że hydroksymaślan sodu nie hamuje w istotny sposób ludzkich izoenzymów: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A w stężeniach do 3 mM (378 µg/ml). Są to stężenia znacznie większe niż uzyskiwane podczas zastosowania dawek terapeutycznych.

Eliminacja

Wydalanie hydroksymaślanu sodu odbywa się prawie w całości przez biotransformację do dwutlenku węgla, który jest następnie usuwany z wydychanym powietrzem. U ludzi przeciętnie mniej niż 5% produktu w postaci niezmienionej pojawia się w moczu w ciągu 6-8 godzin po podaniu. Wydalenie ze stolcem jest bez znaczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W odniesieniu do ograniczonej liczby pacjentów w wieku powyżej 65 lat farmakokinetyka hydroksymaślanu sodu nie różniła się w porównaniu do pacjentów młodszych niż 65 lat.

Dzieci i młodzież

Główne parametry farmakokinetyczne hydroksymaślanu sodu u pacjentów pediatrycznych są takie same jak parametry zgłoszone w badaniach farmakokinetycznych hydroksymaślanu sodu u dorosłych.

Dzieci, młodzież i dorośli przyjmujący taką samą dawkę mg/kg mc. mają podobne profile zależności stężenia w osoczu względem czasu (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na fakt, że nerki nie odgrywają istotnej roli w wydalaniu hydroksymaślanu sodu, nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; nie należy oczekiwać, by czynność nerek miała wpływ na farmakokinetykę hydroksymaślanu sodu.

Zaburzenia czynności wątroby

Hydroksymaślan sodu ulega istotnym przemianom metabolicznym przed przeniknięciem do krążenia układowego („efekt pierwszego przejścia przez wątrobę”). Po jednokrotnym podaniu doustnie dawki 25 mg/kg mc., wartości AUC u pacjentów z marskością wątroby były dwa razy większe.

Obserwowano zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym z 9,1 u zdrowych osób dorosłych do 4,5 ml/min/kg mc. u pacjentów z marskością wątroby zaliczonych do klasy A (bez wodobrzusza) i 4,1 ml/min/kg mc. u pacjentów należących do klasy C (z wodobrzuszem). Okres półtrwania w fazie eliminacji był istotnie dłuższy u pacjentów z klasy C i A w porównaniu ze osobami z grupy kontrolnej (średnia wartość $t_{1/2}$ wynosiła odpowiednio 59, 32 i 22 minuty). Należy zmniejszyć o połowę dawkę początkową u osób z zaburzeniami wątroby i uważnie obserwować ich reakcję na zwiększanie dawki. (patrz punkt 4.2).

Rasa

Wpływ rasy na metabolizm hydroksymaślanu sodu nie został oceniony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wielokrotne podawanie hydroksymaślanu sodu szczurom (90 dni i 26 tygodni) oraz psom (52 tygodnie) nie spowodowało żadnych istotnych zmian w chemii klinicznej ani mikro- i makropatologicznych. Objawy kliniczne związane z leczeniem wiązały się głównie z sedacją, zmniejszeniem spożycia pokarmu oraz wtórnymi do tego zmianami masy ciała, zwiększeniem masy ciała oraz masy narządów. Narażenie szczurów i psów w przypadku stężenia niewywołującego zauważalnych działań (ang. *no observable effect level*, NOEL) było mniejsze (~50%) niż u ludzi. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* hydroksymaślan sodu nie wykazywał działania mutagennego ani klastogenego.

Gamma-butyrolakton (GBL), prekursor kwasu gamma-hydroksymasłowego (GHB) badany w przypadku narażeń zbliżonych do tych, jakich się spodziewano u ludzi (1,21-1,64 - krotne), został sklasyfikowany przez Państwowy Program Toksyczności (*National Toxicity Program*, NTP) jako nie wykazujący działania rakotwórczego u szczurów oraz jako posiadający wątpliwe działanie rakotwórcze u myszy, ze względu na niewielkie zwiększenie częstości występowania guzów chromochłonnych nadnerczy, które były trudne do interpretacji z powodu wysokiej śmiertelności w grupie przyjmującej produkt w dużych dawkach. W badaniu rakotwórczości u szczurów z użyciem hydroksymasłanu sodu nie zidentyfikowano żadnych nowotworów mających związek z tym lekiem.

GHB nie miało żadnego wpływu na łączenie się w pary, ogólną płodność czy parametry nasienia i nie wpływało toksycznie na zarodki i płody szczurów narażonych na dawki GHB dochodzące do 1000 mg/kg mc./dobę (1,64 razy przekraczające narażenie u ludzi, obliczone u zwierząt nieciążarnych). Śmiertelność okołoporodowa była zwiększona, a średnia masa noworodka była zmniejszona w okresie laktacji u zwierząt otrzymujących F1 w dużych dawkach. Związek wpływu na rozwój miotu z działaniem toksycznym na samice nie mógł być ustalony. U królików obserwowano nieznaczne działanie toksyczne na płód.

W 10-tygodniowym badaniu oceniającym toksyczność dawki powtarzanej u młodych szczurów leczonych od dnia 21. po urodzeniu do dnia 90., hydroksymasłan sodu spowodował działania niepożądane, w tym śmierć w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, kiedy zwierzęta były w wieku od 21 do 27 dni, co w przybliżeniu odpowiada wiekowi od 3 do 4 lat u dzieci. Ostra toksyczność pojawiła się przy ekspozycji na poziomie niższym niż oczekiwany u pacjentów pediatrycznych, a śmierć poprzedzały objawy kliniczne związane z hydroksymasłanem sodu (spowolnienie oddechu, głębokie oddychanie, zmniejszona aktywność, nieskoordynowany chód, upośledzone odruchy postawy) zgodnie z oczekiwaną farmakologią. Przyczyna tej względnie silniejszej toksyczności w pierwszym tygodniu leczenia nie jest całkowicie jasna. Może to być związane z faktem, że młode zwierzęta wykazują wyższą ekspozycję systemową niż starsze młode szczury. Może również wynikać z większej wrażliwości młodych szczurów na hydroksymasłan sodu w porównaniu ze starszymi młodymi szczurami i szczurami dorosłymi i/lub ze zjawiska rozwoju tolerancji. Obserwowano również zmniejszenie masy ciała i spożycia pokarmów, podobnie jak u dorosłych, z dodatkowymi objawami oddechowymi (głębokim i powolnym oddychaniem). Hydroksymasłan sodu nie wywoływał niekorzystnego wpływu na wzrost i rozwój do poziomu ekspozycji będących 2- do 4-krotnie wyższych niż oczekiwano przy maksymalnej zalecanej dawce u pacjentów pediatrycznych (200 mg/kg/dobę u pacjentów pediatrycznych o masie ciała poniżej 45 kg lub 9 g/dobę u pacjentów pediatrycznych o masie ciała ≥ 45 kg).

Badania rozróżniania leku wykazały, że GHB stanowi wyjątkowy bodziec wyróżniający, który pod niektórymi względami jest zbliżony do działania alkoholu, morfiny i niektórych produktów działających na układ GABA-ergiczny. Wyniki badań polegających na samostosowaniu leku przeprowadzone u szczurów, myszy i małp były sprzeczne, podczas gdy tolerancja na GHB, jak również tolerancja krzyżowa na alkohol i baklofen zostały wyraźnie wykazane u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda oczyszczona

Kwas jabłkowy w celu dostosowania pH

Sodu wodorotlenek w celu dostosowania pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

4 lata

Po pierwszym otwarciu: 40 dni.

Po rozcieńczeniu w miarkach produkt należy zużyć w ciągu 24 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do podawania

180 ml roztworu doustnego w bursztynowej butelce typu PET o pojemności 200 ml z białą, polietylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. W każdym pudełku dodatkowo znajduje się strzykawka dozująca z polipropylenu/polietylenu, łącznik z polietylenu, dwie miarki dozujące z polipropylenu z zakrętkami z polietylenu zabezpieczającymi przed dostępem dzieci. Strzykawka jest odpowiednio wyskalowana, dlatego należy jej używać wyłącznie do produktu Sodium oxybate Accord.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25776

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.03.2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.12.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.08.2026