

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Oxybatin πόσιμο διάλυμα 500mg/ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 500mg οξυβικού νατρίου.

Για την πλήρη λίστα εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Θεραπεία της ναρκοληψίας με καταπληξία σε ενήλικες ασθενείς, εφήβους και παιδιά από την ηλικία των 7 ετών.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να γίνονται υπό την καθοδήγηση ιατρού με εμπειρία στην θεραπεία της ναρκοληψίας. Οι ιατροί θα πρέπει να τηρούν αυστηρά τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις.

Δοσολογία:

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση έναρξης οξυβικού νατρίου είναι 4,5g ημερησίως διαιρεμένη σε δύο ισόποσες δόσεις των 2,25g. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανοχή (βλ. παράγραφο 4.4) μέχρι το μέγιστο όριο των 9g την ημέρα, διαιρεμένο σε δύο ισόποσες δόσεις των 4,5g ανά δόση, προσαρμόζοντας προς τα πάνω ή κάτω κατά 1,5g την ημέρα (δηλαδή 0,75g ανά δόση). Συνιστάται ένα ελάχιστο διάστημα μίας έως δύο εβδομάδων πριν από κάθε τμηματική αλλαγή της δόσης. Δεν επιτρέπεται υπέρβαση της δόσης των 9g ημερησίως, εξαιτίας της πιθανής εμφάνισης σοβαρών συμπτωμάτων σε δόσεις των 18g ανά ημέρα ή μεγαλύτερων (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι δόσεις των 4,5g χορηγούνται μόνο εφόσον ο/η ασθενής έχει προηγουμένως τιτλοποιηθεί σε αυτό το επίπεδο δοσολογίας.

Διακοπή του Oxybatin

Τα αποτελέσματα της διακοπής του οξυβικού νατρίου δεν έχουν αξιολογηθεί συστηματικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εάν ο/η ασθενής σταματήσει τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος για περισσότερες από 14 συνεχόμενες ημέρες, η τιτλοδότηση πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου από τη χαμηλότερη δόση.

Ειδικοί Πληθυσμοί:

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για διαταραχή της κινητική και/ή της γνωστικής λειτουργίας όταν λαμβάνουν οξυβικό νάτριο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική Δυσλειτουργία

Η δόση έναρξης πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ σε όλους τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και να παρακολουθείται προσεκτικά η ανταπόκριση σε κάθε τμηματική αύξηση της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Νεφρική Δυσλειτουργία

Όλοι οι ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας πρέπει να λάβουν υπόψη τη σύσταση για ελάττωση της πρόσληψης νατρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Έφηβοι και παιδιά από 7 ετών με ελάχιστο σωματικό βάρος 15 κιλά:

Το Oxybatin χορηγείται από του στόματος δύο φορές το βράδυ. Οι συστάσεις δοσολογίας παρέχονται στον Πίνακα 1. Πίνακας 1 Συνιστώμενη Δόση Έναρξης και Τιτλοδότησης Οξυβικού Νατρίου για Παιδιατρικούς Ασθενείς

Βάρος Ασθενούς	Αρχική συνολική ημερήσια δόση (λαμβάνόμενη σε 2 διηρημένες δόσεις)*	Σχήμα τιτλοδότησης (έως κλινικό αποτέλεσμα)	Συνιστώμενη μέγιστη συνολική ημερήσια δόση
15kg - <20kg	≤ 1g/ημέρα	≤ 0,5g/ημέρα/εβδομάδα	0,2g/kg/ημέρα
20kg - <30kg	≤ 2g/ημέρα	≤ 1g/ημέρα/εβδομάδα	
30kg - <45kg	≤ 3g/ημέρα	≤ 1g/ημέρα/εβδομάδα	
≥45kg	≤ 4,5g/ημέρα	≤ 1,5g/ημέρα/εβδομάδα	9g/ημέρα

*Την ώρα του ύπνου και 2,5 με 4 ώρες αργότερα. Για παιδιά που κοιμούνται περισσότερες από 8 ώρες τη νύχτα, το οξυβικό νάτριο μπορεί να χορηγηθεί μετά την ώρα του ύπνου, ενώ το παιδί είναι στο κρεβάτι, σε δύο ισόποσες δόσεις με διαφορά 2,5 έως 4 ωρών.

Η δόση θα πρέπει να τιτλοποιείται σταδιακά ώστε να έχει αποτέλεσμα με βάση την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Συνιστάται ένα ελάχιστο διάστημα μίας έως δύο εβδομάδων πριν από κάθε τμηματική αλλαγή της δόσης. Οι συνιστώμενες δοσολογίες του οξυβικού νατρίου (δόση έναρξης, σχήμα τιτλοδότησης και μέγιστη δόση) για τους παιδιατρικούς ασθενείς βασίζονται στο σωματικό βάρος. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να ελέγχεται το σωματικό βάρος των ασθενών σε τακτά χρονικά διαστήματα, ειδικά κατά τη διάρκεια της τιτλοδότησης, για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται η κατάλληλη δόση οξυβικού νατρίου.

Η συνιστώμενη μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 0,2 g/kg/ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 45 kg. Για παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος 45 kg ή περισσότερο, η μέγιστη συνολική ημερήσια δόση είναι 9 g/ημέρα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί και επομένως το οξυβικό νάτριο δεν συνιστάται σε ηλικίες κάτω των 7 ετών. Τα παιδιά κάτω των 15 κιλών δεν θα πρέπει να λαμβάνουν οξυβικό νάτριο.

Τρόπος Χορήγησης

Το Oxybatin πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα κατά την κατάκλιση και πάλι μεταξύ 2.5 και 4 ωρών αργότερα. Συνιστάται και οι δύο δόσεις οξυβικού νατρίου να παρασκευάζονται ταυτόχρονα ακριβώς πριν την κατάκλιση.

Το Oxybatin παρέχεται για χρήση με μια βαθμονομημένη δοσομετρική σύριγγα χωρητικότητας 4.5g και δύο δοσομετρικά κύπελλα των 90 ml με πώματα που δεν ανοίγονται από παιδιά. Η κάθε δόση Oxybatin πρέπει να διατίθεται στο δοσομετρικό κύπελλο και να αραιώνεται με 60 ml νερού πριν τη λήψη. Επειδή η τροφή μειώνει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του οξυβικού νατρίου, τόσο οι ενήλικοι όσο και οι παιδιατρικοί ασθενείς θα πρέπει να τρώνε αρκετές (τουλάχιστον 2-3) ώρες πριν την λήψη της πρώτης δόσης του Oxybatin κατά την κατάκλιση. Οι ενήλικοι και παιδιατρικοί ασθενείς θα πρέπει να τηρούν πάντα το ίδιο ωράριο λήψης των δόσεων σε σχέση με τα γεύματα. Οι δόσεις θα πρέπει να λαμβάνονται μέσα σε 24 ώρες μετά την παρασκευή ή αλλιώς να απορρίπτονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη.

Ασθενείς με ανεπάρκεια αφυδρογονάσης της σουκκινικής ημιαλδεύδης.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οπιοειδή ή βαρβιτουρικά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Oxybatin έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή
--

Καταστολή του Αναπνευστικού και του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Το οξυβικό νάτριο έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει αναπνευστική καταστολή. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από τη θεραπεία για υπνική άπνοια και θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας. Άπνοια και καταστολή της αναπνοής παρατηρήθηκαν σε ένα υγιές άτομο σε περίοδο νηστείας μετά από εφάπαξ πρόσληψη 4,5g (δύο φορές τη συνιστώμενη δόση έναρξης). Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχει παρατηρηθεί ότι η χρήση οξυβικού νατρίου μπορεί να προδιαθέσει τον ασθενή σε αίσθηση πνιγμού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται σχετικά με συμπτώματα καταστολής του ΚΝΣ ή της αναπνοής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με υποκείμενη αναπνευστική διαταραχή. Λόγω του υψηλότερου κινδύνου υπνικής άπνοιας, οι ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 40\text{kg/m}^2$ θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν λαμβάνουν οξυβικό νάτριο.

Περίπου το 80% των ασθενών που έλαβαν οξυβικό νάτριο κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών συνέχισε τη χρήση διεγερτικών του ΚΝΣ. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό επηρέασε την αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύχτας. Πριν από κάθε αύξηση της δόσης οξυβικού νατρίου (βλέπε παράγραφο 4.2), οι

συνταγογράφοι θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η υπνική άπνοια εμφανίζεται σε ποσοστό έως και 50% των ασθενών με ναρκοληψία.

- *Βενζοδιαζεπίνες*

Δεδομένης της πιθανότητας αύξησης του κινδύνου αναπνευστικής καταστολής, η ταυτόχρονη χορήγηση βενζοδιαζεπινών και οξυβικού νατρίου θα πρέπει να αποφεύγεται.

- *Αλκοόλ και κατασταλτικά του ΚΝΣ*

Η συγχορήγηση αλκοόλ ή άλλου φαρμακευτικού προϊόντος με κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ με οξυβικό νάτριο μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση των κατασταλτικών επιδράσεων του οξυβικού νατρίου καθώς και σε αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής καταστολής. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να μην κάνουν χρήση αλκοόλ σε συνδυασμό με το οξυβικό νάτριο.

- *Αναστολείς της αφυδρογονάσης του γ-υδροξυβουτυρικού (GHB)*

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με άλλους αναστολείς της αφυδρογονάσης του GHB καθώς έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις.

- *Τοπιραμάτη*

Έχουν υπάρξει κλινικές παρατηρήσεις περιστατικών κώματος και αυξημένης συγκέντρωσης GHB στο πλάσμα μετά από συγχορήγηση οξυβικού νατρίου με τοπιραμάτη. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να μη χρησιμοποιούν την τοπιραμάτη σε συνδυασμό με οξυβικό νάτριο (παράγραφο 4.5).

Πιθανότητα Κατάχρησης και Εξάρτησης

Το οξυβικό νάτριο, το οποίο είναι το άλας νατρίου της GHB, είναι δραστική ουσία που καταστέλλει το ΚΝΣ με ευρέως γνωστή εξαρτησιογόνο δράση. Πριν από τη θεραπεία, οι ιατροί πρέπει να αξιολογήσουν τους ασθενείς για ιστορικό ή υποψία χρήσης απαγορευμένων ουσιών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά και σε περίπτωση υποψίας κατάχρησης, η θεραπεία με οξυβικό νάτριο θα πρέπει να διακόπτεται.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξάρτησης μετά από παράνομη χρήση της GHB σε συχνές επαναλαμβανόμενες δόσεις (18 έως 250 g/ημέρα) που υπερβαίνουν το εύρος της θεραπευτικής δόσης. Παρόλο που δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις εμφάνισης εξάρτησης σε ασθενείς που λαμβάνουν οξυβικό νάτριο σε θεραπευτικές δόσεις, αυτή η πιθανότητα δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ασθενείς με πορφυρία

Το οξυβικό νάτριο θεωρείται μη ασφαλές σε ασθενείς με πορφυρία επειδή έχει αποδειχθεί ότι είναι πορφυρογόνο σε ζώα ή *in vitro* συστήματα.

Νευροψυχιατρικά συμβλήματα

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα σύγχυσης ενώ λαμβάνουν θεραπεία με οξυβικό νάτριο. Αν αυτό συμβεί, κάθε ασθενής πρέπει να αξιολογείται πλήρως και να επιλέγεται η κατάλληλη παρέμβαση κατά περίπτωση. Άλλα νευροψυχιατρικά συμπτώματα περιλαμβάνουν άγχος, ψύχωση, παράνοια, παραισθήσεις και διέγερση. Η εμφάνιση διαταραχών σκέψης συμπεριλαμβανομένων των σκέψεων εκτέλεσης βίαιων πράξεων (συμπεριλαμβανομένων ενάντια άλλων ατόμων) και/ή μη

φυσιολογικής συμπεριφοράς σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με οξυβικό νάτριο επιβάλλει άμεση και προσεκτική αξιολόγηση.

Η εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς που λαμβάνουν οξυβικό νάτριο απαιτεί άμεση και προσεκτική αξιολόγηση. Ασθενείς με ιστορικό συναισθηματικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους και της διπολικής διαταραχής), απόπειρας αυτοκτονίας και ψύχωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή για ενδεχόμενη εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης ενώ κάνουν χρήση οξυβικού νατρίου. Η χρήση του οξυβικού νατρίου αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη (παράγραφος 4.3). Εάν ένας ασθενής εμφανίσει ακράτεια ούρων ή κοπράνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξυβικό νάτριο, ο συνταγογράφος πρέπει να εξετάσει τη διεξαγωγή ερευνών για να αποκλείσει τις υποκείμενες αιτιολογίες.

Έχει αναφερθεί υπονοβασία σε ασθενείς που ελάμβαναν οξυβικό νάτριο στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών. Δεν είναι σαφές κατά πόσον κάποια ή όλα τα επεισόδια αντιπροσωπεύουν πραγματική υπονοβασία (παραϋπνωση που εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου μη ταχείας κίνησης των οφθαλμών) ή κάποια άλλη ειδική διαταραχή. Ο κίνδυνος τραυματισμού ή αυτοτραυματισμού πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για κάθε ασθενή που υπονοβατεί. Γι' αυτό τα επεισόδια υπονοβασίας πρέπει να αξιολογούνται πλήρως και να αποφασίζονται οι κατάλληλες παρεμβάσεις.

Παιδιατρικός Πληθυσμός:

Παρακολούθηση κατά τη φάση τιτλοδότησης

Η ανεκτικότητα του ασθενούς, ειδικά όσον αφορά στα πιθανά συμπτώματα καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος και τού αναπνευστικού, θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά με κάθε αύξηση της δόσης κατά τη διάρκεια της τιτλοδότησης. Η προσεκτική παρακολούθηση θα πρέπει να περιλαμβάνει την παρατήρηση της αναπνοής του παιδιού από τους γονείς/φροντιστές μετά τη λήψη οξυβικού νατρίου για να εκτιμήσουν εάν υπάρχει κάποια ανωμαλία στην αναπνοή κατά τις δύο πρώτες ώρες, για παράδειγμα βαριά αναπνοή, υπνική άπνοια, κυάνωση χειλιών/προσώπου. Εάν παρατηρηθεί ανωμαλία στην αναπνοή, θα πρέπει να ζητηθεί ιατρική υποστήριξη. Εάν παρατηρηθεί οποιαδήποτε ανωμαλία μετά την πρώτη δόση, η δεύτερη δόση θα δεν πρέπει να χορηγηθεί. Εάν δεν παρατηρηθεί ανωμαλία, μπορεί να χορηγηθεί η δεύτερη δόση. Η δεύτερη δόση δεν πρέπει να χορηγείται νωρίτερα από 2,5 ώρες ή αργότερα από 4 ώρες μετά την πρώτη δόση. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, π.χ. εάν δεν είναι βέβαιο ότι οι γονείς/φροντιστές μπορούν να διαχειριστούν την προσεκτική παρακολούθηση όπως περιγράφεται, δεν συνιστάται η χορήγηση του οξυβικού νατρίου εκτός εάν μπορεί να οργανωθεί ιατρική επίβλεψη της θεραπείας.

Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με τη χορήγηση μιας δόσης, μην ξαναχορηγήσετε τη δόση ώστε να μειώσετε τον κίνδυνο υπερδοσολογίας.

Απώλεια Βάρους

Η μείωση του βάρους είναι συχνή μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με οξυβικό νάτριο (βλ. παράγραφο 4.8). Για τους παιδιατρικούς ασθενείς είναι σημαντικό να ελέγχεται το βάρος τους σε τακτά χρονικά διαστήματα, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της τιτλοδότησης της δόσης για να διασφαλιστεί ότι χορηγείται η κατάλληλη δόση οξυβικού νατρίου (βλ. παράγραφο 4.2).

Νευροψυχιατρικά συμβάντα

Για τα παιδιά και τους εφήβους θα πρέπει να δίνεται πρόσθετη προσοχή για την αξιολόγηση ενδεχόμενων αυτοκτονικών τάσεων ή περιστατικών κατάθλιψης πριν από την έναρξη της θεραπείας

με οξυβικό νάτριο (βλ. παράγραφο 4.8) και για την παρακολούθηση τυχόν περιστατικών αναδυόμενων από τη θεραπεία.

Αλκοόλ και κατασταλτικά του ΚΝΣ

Δεδομένου του κινδύνου πρόσληψης αλκοόλ μεταξύ των εφήβων, σημειώνεται ότι το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει περαιτέρω τις κατασταλτικές επιδράσεις του οξυβικού νατρίου στο ΚΝΣ και το αναπνευστικό σε παιδιά – εφήβους που λαμβάνουν οξυβικό νάτριο (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηλικιωμένοι

Η εμπειρία σχετικά με τη λήψη του οξυβικού νατρίου στους ηλικιωμένους είναι πολύ περιορισμένη. Επομένως, οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μειωμένη κινητική ή/και γνωστική λειτουργία όταν λαμβάνουν οξυβικό νάτριο.

Επιληπτικοί ασθενείς

Έχουν παρατηρηθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν οξυβικό νάτριο. Σε ασθενείς με επιληψία δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου, συνεπώς η χορήγησή του δε συνιστάται.

Φαινόμενα υποτροπής και σύνδρομο στέρησης

Τα αποτελέσματα της διακοπής χορήγησης του οξυβικού νατρίου δεν έχουν αξιολογηθεί συστηματικά σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υποτροπή της καταπληξίας με μεγαλύτερη συχνότητα κατά τη διακοπή της θεραπείας με οξυβικό νάτριο, ωστόσο η μεγαλύτερη συχνότητα μπορεί να οφείλεται στις συνήθεις διακυμάνσεις της νόσου. Μολονότι η εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές του οξυβικού νατρίου σε ασθενείς με ναρκοληψία/καταπληξία και σε θεραπευτικές δόσεις δεν τεκμηριώνει με σαφήνεια την πρόκληση συνδρόμου στέρησης, σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα όπως αϋπνία, κεφαλαλγία, άγχος, ζάλη, διαταραχές του ύπνου, υπνηλία, παραισθήσεις και ψυχωσικές διαταραχές έπειτα από διακοπή του GHB.

Πρόσληψη νατρίου

Οι ασθενείς που κάνουν χρήση οξυβικού νατρίου θα έχουν μια πρόσθετη ημερήσια πρόσληψη νατρίου, κυμαινόμενη από 0,82 g (για ημερήσια δόση Oxybatin 4,5 g.) μέχρι 1,6 g (για ημερήσια δόση Oxybatin 9g). Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη η σύσταση για μείωση της πρόσληψης του νατρίου στην αντιμετώπιση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.9).

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα:

Νάτριο: Αυτό το προϊόν περιέχει 410 mg νατρίου ανά δόση, που είναι ισοδύναμη με το 20% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα, σύμφωνα με ΠΟΥ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συνδυασμένη χρήση αλκοόλ και οξυβικού νατρίου μπορεί να ενισχύσει την κατασταλτική δράση του οξυβικού νατρίου στο ΚΝΣ. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για αποφυγή λήψης οινοπνευματωδών ποτών σε συνδυασμό με το οξυβικό νάτριο.

Δεν επιτρέπεται η χρήση του οξυβικού νατρίου σε συνδυασμό με υπνωτικά ή άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

Κατασταλτικά Υπνωτικά

Από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς ενήλικες με το οξυβικό νάτριο (εφάπαξ δόση 2,25g) και τη λοραζεπάμη (εφάπαξ δόση 2mg) και τη τρυγική ζολπιδέμη (εφάπαξ δόση 5mg), δεν προέκυψαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Μετά από την ταυτόχρονη χορήγηση οξυβικού νατρίου (2,25g) και λοραζεπάμης (2mg) παρατηρήθηκε αυξημένη υπνηλία. Η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με τη ζολπιδέμη δεν αξιολογήθηκε. Όταν συνδυασθούν υψηλότερες δόσεις μέχρι 9g/ημέρα οξυβικού νατρίου με υψηλότερες δόσεις υπνωτικών (εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους) δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο να εκδηλωθούν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σχετιζόμενες με συμπτώματα καταστολής του ΚΝΣ και/ή αναπνευστικής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.3).

Τραμαδόλη

Από μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του οξυβικού νατρίου (εφάπαξ δόση 2,25 g) και της τραμαδόλης (εφάπαξ δόση 100mg) σε υγιείς ενήλικες, δεν προκύπτει καμία φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Όταν συγχωρηγηθούν υψηλότερες δόσεις οξυβικού νατρίου μέχρι 9 g/ημέρα (εφάπαξ δόση 2,25 g) με υψηλότερες δόσεις οπιοειδών (εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους) δεν μπορούν να αποκλεισθούν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, που σχετίζονται με τα συμπτώματα καταστολής του ΚΝΣ και/ή αναπνευστικής καταστολής (βλ. παράγραφο 4.3).

Αντικαταθλιπτικά

Από μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς ενήλικες δεν προέκυψαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του οξυβικού νατρίου (εφάπαξ δόση 2,25 g) και των αντικαταθλιπτικών προτριπυλίνη υδροχλωρική (εφάπαξ δόση 10 mg) και δουλοξετίνη (60 mg σε σταθερή κατάσταση). Δεν παρατηρήθηκε επιπρόσθετη υπνηλία όταν συγκρίθηκαν οι εφάπαξ δόσεις μονοθεραπείας με οξυβικό νάτριο (2,25 g) και συνδυαστικής θεραπείας με οξυβικό νάτριο (2,25 g) και δουλοξετίνη (60 mg σε σταθερή δόση). Τα αντικαταθλιπτικά χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση της καταπληξίας. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο προσθετικής δράσης των αντικαταθλιπτικών με το οξυβικό νάτριο. Το ποσοστό των ανεπιθύμητων αντιδράσεων αυξήθηκε όταν το οξυβικό νάτριο συγχωρηγήθηκε με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Μοδαφινίλη

Από μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε υγιείς ενήλικες δεν προέκυψαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του οξυβικού νατρίου (εφάπαξ δόση 4,5 g) και της μοδαφινίλης (εφάπαξ δόση 200 mg). Το οξυβικό νάτριο χορηγήθηκε ταυτόχρονα με διεγερτικούς παράγοντες του ΚΝΣ περίπου στο 80% των ασθενών σε κλινικές μελέτες για τη ναρκοληψία. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό επηρέασε την αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύχτας.

Ομεπραζόλη

Η συγχωρήγηση ομεπραζόλης δεν έχει κλινικώς σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του οξυβικού νατρίου. Επομένως δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του οξυβικού νατρίου, όταν συγχωρηγείται με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Ιβουπροφένη

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς ενήλικες δεν κατέδειξαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ οξυβικού νατρίου και ιβουπροφένης.

Δικλοφενάκη

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιείς ενήλικες δεν κατέδειξαν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του οξυβικού νατρίου και της δικλοφενάκης. Η συγχορήγηση οξυβικού νατρίου και δικλοφαινάκης σε υγιείς εθελοντές μείωσε τις διαταραχές της προσοχής σε σύγκριση με τη χορήγηση του οξυβικού νατρίου μεμονωμένα με βάση ψυχομετρικές δοκιμασίες.

Αναστολείς GHB αφυδρογονάσης

Δεδομένου ότι το οξυβικό νάτριο μεταβολίζεται από την αφυδρογονάση του GHB, υφίσταται δυνητικός κίνδυνος αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν αυτό το ένζυμο (π.χ. βαλπροϊκό, φαινυτοΐνη ή αιθοσυξιμίδη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση οξυβικού νατρίου (6 g ανά ημέρα) με βαλπροϊκό (1250 mg ανά ημέρα) οδήγησε σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στο οξυβικό νάτριο κατά περίπου 25% και σε μη σημαντική μεταβολή της C_{max}. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού. Οι προκύπτουσες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης διαταραχής της νοητικής λειτουργίας και της υπνηλίας ήταν μεγαλύτερες με τη συγχορήγηση σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν με το κάθε φάρμακο μεμονωμένα. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χορήγηση, η ανταπόκριση και η ανοχή του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να πραγματοποιείται προσαρμογή της δόσης, εάν απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοπιραμάτη

Δεν μπορούν να αποκλειστούν πιθανές φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το οξυβικό νάτριο συγχορηγείται με τοπιραμάτη καθώς έχουν αναφερθεί κλινικά περιστατικά κόματος και αυξημένων συγκεντρώσεων GHB στο πλάσμα σε ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα οξυβικό νάτριο και τοπιραμάτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μελέτες *in vitro* σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα έδειξαν ότι το οξυβικό νάτριο δεν αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό τη δραστηριότητα των ανθρώπινων ισοενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν τερατογόνο επίδραση, παρατηρήθηκαν όμως θάνατοι εμβρύων σε μελέτες τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεδομένα από περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών, που εκτέθηκαν στο φάρμακο στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, δείχνουν ότι υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου αυτόματης αποβολής. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν άλλα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα. Περιορισμένα δεδομένα από έγκυες ασθενείς στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο έδειξαν ότι το οξυβικό νάτριο στερείται τοξικότητας επί του εμβρύου και του νεογνού.

Το οξυβικό νάτριο δε συνιστάται κατά την εγκυμοσύνη.

Θηλασμός

Το οξυβικό νάτριο και/ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Αλλαγές στα μοτίβα του ύπνου έχουν παρατηρηθεί σε θηλάζοντα βρέφη, οι μητέρες των οποίων λάμβαναν οξυβικό νάτριο, γεγονός που συνάδει με τις επιδράσεις του οξυβικού νατρίου στο νευρικό σύστημα. Το οξυβικό νάτριο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του οξυβικού νατρίου στη γονιμότητα. Μελέτες σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους με δόσεις GHB έως και 1.000 mg/kg/ημέρα δεν έχουν καταδείξει στοιχεία ανεπιθύμητης επίδρασης στη γονιμότητα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το οξυβικό νάτριο επηρεάζει σημαντικά την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Για τουλάχιστον 6 ώρες μετά τη λήψη του οξυβικού νατρίου οι ασθενείς δεν πρέπει να αναλαμβάνουν δραστηριότητες που απαιτούν πλήρη νοητική εγρήγορση ή συντονισμό κίνησης, όπως χειρισμό μηχανών ή οδήγησή.

Όταν οι ασθενείς αρχίζουν να λαμβάνουν οξυβικό νάτριο, μέχρι να ξέρουν αν το φάρμακο αυτό εξακολουθεί να έχει κάποια μεταφορόμενη επίδραση την επόμενη μέρα, θα πρέπει να προσέχουν ιδιαίτερα κατά την οδήγηση ενός αυτοκινήτου, τη λειτουργία βαρέων μηχανών ή την εκτέλεση οποιουδήποτε άλλου έργου που μπορεί να είναι επικίνδυνο ή να απαιτεί πλήρη νοητική εγρήγορση.

Για παιδιατρικούς ασθενείς, οι γιατροί και οι γονείς ή οι φροντιστές συμβουλεύονται ότι εάν η αναλογία ημερήσιας δόσης προς σωματικό βάρος υπερβεί το 0,1 g/kg/ημέρα, ο χρόνος αναμονής μπορεί να είναι μεγαλύτερος από 6 ώρες ανάλογα με την ατομική ευαισθησία.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Κλινικές Μελέτες

Το προφίλ ασφάλειας ήταν ποιοτικά το ίδιο σε μελέτες ενηλίκων και παιδιών.

Στους ενήλικες, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ζάλη, ναυτία και κεφαλαλγία, οι οποίες εμφανίζονται όλες σε ποσοστό 10% μέχρι 20% των ασθενών. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η απόπειρα αυτοκτονίας, η ψύχωση, η αναπνευστική καταστολή και οι σπασμοί.

Στους ενήλικες, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναρκοληψίας προσδιορίστηκαν σε τέσσερις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παράλληλων ομάδων σε ασθενείς με ναρκοληψία με καταπληξία εκτός, από μία μελέτη στην οποία δεν απαιτείτο οι ασθενείς να έχουν ναρκοληψία προκειμένου να ενταχθούν. Πραγματοποιήθηκαν δύο Φάσης 3 και μία Φάσης 2, διπλά τυφλές, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες για την αξιολόγηση της ένδειξης του οξυβικού νατρίου για την ινομυαλγία σε ενήλικες. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενες μελέτες

φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με ιβουπροφαίνη, δικλοφαινάκη και βαλπροϊκό σε υγιή ενάτομα οι οποίες συνοψίζονται στην παράγραφο 4.5.

Εμπειρία μετά τη διάθεση στην αγορά

Εκτός των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί και κατά την εμπειρία μετά την διάθεση στην αγορά. Δεν είναι πάντα εφικτό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητα εμφάνισής τους στον πληθυσμό που πρόκειται να λάβει τη θεραπεία.

Περιληπτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά Κατηγορία Οργάνου Συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA.

Εκτίμηση συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ μέχρι $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ μέχρι $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ μέχρι $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), όχι γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Συχνές: ρινοφαρυγγίτιδα, κολίτιδα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: υπερευαισθησία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνή: ανορεξία, μειωμένη όρεξη

Όχι γνωστή συχνότητα: αφυδάτωση, αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: κατάθλιψη, καταπληξία, άγχος, ανώμαλα όνειρα, μη φυσιολογικές σκέψεις, συγχυτική κατάσταση, αποπροσανατολισμός, εφιάλτες, υπνοβασία, διαταραχή του ύπνου, αϋπνία, αϋπνία κατά τη μέση του ύπνου, νευρικότητα.

Όχι συχνές: απόπειρα αυτοκτονίας ψύχωση, παράνοια, ψευδαισθήσεις, μη φυσιολογικές σκέψεις, διέγερση, έναρξη αϋπνίας

Όχι γνωστή συχνότητα: ιδεασμός αυτοκτονίας, ιδεασμός φόνου, επιθετικότητα, ευφορική συναισθηματική διάθεση, διαταραχή πρόσληψης τροφής σχετιζόμενη με τον ύπνο, προσβολή πανικού, μανία / διπολική διαταραχή, παραληρητική ιδέα, τριγμός των οδόντων, ερεθιστικότητα και αυξημένη γενετήσια ορμή

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία

Συχνές: παράλυση κατά τη διάρκεια του ύπνου, υπνηλία, τρόμος, διαταραχή της ισορροπίας, διαταραχή της προσοχής, υπαισθησία, παραισθησία, καταστολή, δυσγευσία.

Όχι συχνές: μυόκλονος, αμνησία, σύνδρομο ανήσυχων ποδών

Όχι γνωστή συχνότητα: σπασμοί, απώλεια συνείδησης, δυσκινησία

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνές: θαμπή όραση

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Συχνή: ίλιγγος

Όχι γνωστή συχνότητα: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Συχνή: αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές

Συχνή: υπέρταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακος και του μεσοθωρακίου

Συχνές: δύσπνοια, ροχαλητό, ρινική συμφόρηση

Όχι γνωστή συχνότητα: αναπνευστική καταστολή, άπνοια ύπνου

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Πολύ συχνή: ναυτία (η συχνότητα της ναυτίας είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες)

Συχνές: έμετος, διάρροια, άλγη άνω κοιλιακής χώρας

Όχι συχνή: ακράτεια κοπράνων

Όχι γνωστή συχνότητα: ξηροστομία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνή: υπερίδρωση, εξάνθημα

Όχι γνωστή συχνότητα: κνίδωση, αγγειοοίδημα, σμηγματόρροια.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: νυχτερινή ενούρηση, ακράτεια ούρων

Όχι γνωστή συχνότητα: πολλακιουρία / επιτακτική ούρηση, νυκτουρία

Γενικές διαταραχές και παθήσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: εξασθένιση, κόπωση, αίσθηση μέθης, περιφερικό οίδημα

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνή: αυξημένη αρτηριακή πίεση, μείωση βάρους

Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών

Συχνή: πτώση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Σε ορισμένους ασθενείς παρατηρείται υποτροπή της καταπληξίας με μεγαλύτερη συχνότητα κατά τη διακοπή της θεραπείας με οξυβικό νάτριο, ωστόσο η μεγαλύτερη συχνότητα μπορεί να οφείλεται στις συνήθεις διακυμάνσεις της νόσου. Μολονότι η εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές του οξυβικού νατρίου σε ασθενείς με ναρκοληψία/καταπληξία σε θεραπευτικές δόσεις δεν τεκμηριώνει με σαφήνεια την πρόκληση συνδρόμου στέρησης, σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως αϋπνία, κεφαλαλγία, άγχος, ζάλη,

διαταραχές του ύπνου, υπνηλία, παραισθήσεις και ψυχωσικές διαταραχές έπειτα από διακοπή του GHB.

Ειδικοί Πληθυσμοί

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Στον παιδιατρικό πληθυσμό, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του οξυβικού νατρίου για τη θεραπεία της ναρκοληψίας με συμπτώματα καταπληξίας τεκμηριώθηκε σε μια φάσης 2/3 διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πολυκεντρική, τυχαιοποιημένης απόσυρσης μελέτη.

Σε μια μελέτη σε παιδιά και εφήβους οι πιο συχνά αναφερόμενες σχετιζόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν η ενούρηση (18,3%), η ναυτία (12,5%), ο έμετος (8,7%) και η μείωση βάρους (8,7%), η μειωμένη όρεξη (6,7%), η κεφαλαλγία (5,8 %), η ζάλη (5,8%). Αναφέρθηκαν επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες αυτοκτονικού ιδεασμού (1%) και οξείας ψύχωσης (1%). (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 6).

Σε ορισμένα παιδιά μεταξύ 7 και < 18 ετών, η παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία έδειξε ότι το οξυβικό νάτριο διακόπηκε λόγω μη φυσιολογικής συμπεριφοράς, επιθετικότητας και μεταβολής της διάθεσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών:

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Οι πληροφορίες για τα σημάδια και τα συμπτώματα που σχετίζονται με υπερβολική δόση οξυβικού νατρίου είναι περιορισμένες. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από την παράνομη χρήση του GHB (γ-υδροξυβουτυρικού). Το οξυβικό νάτριο είναι το άλας νατρίου του GHB. Περιστατικά σχετιζόμενα με σύνδρομο στέρησης έχουν παρατηρηθεί με δοσολογίες εκτός του θεραπευτικού εύρους.

Συμπτώματα

Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν ποικίλου βαθμού διαταραχή συνείδησης, η οποία μπορεί να μεταπίπτει γρήγορα από μία κατάσταση σύγχυσης, διέγερσης και επιθετικότητας με αταξία σε κώμα. Μπορεί επίσης να παρατηρηθούν έμετος (ακόμη και με διαταραχή της συνείδησης), διαφόρηση, κεφαλαλγία και διαταραχή των ψυχοκινητικών ικανοτήτων. Έχει αναφερθεί θαμνή όραση. Σε μεγαλύτερες δόσεις αναφέρονται περιστατικά κώματος αυξημένου βάθους. Έχουν επίσης αναφερθεί μυόκλωνος και τονικοκλωνικοί σπασμοί. Υπάρχουν αναφορές επίδρασης στη συχνότητα και στο βάθος της αναπνοής καθώς και απειλητική για τη ζωή

καταστολή της αναπνοής, η οποία απαιτεί διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη. Έχουν επίσης παρατηρηθεί αναπνοή Cheyne-Stokes, και άπνοια. Η απώλεια συνείδησης μπορεί να συνοδεύεται από βραδυκαρδία, υποθερμία και μυϊκή υποτονία, ενώ τα τενόντια αντανακλαστικά παραμένουν ανέπαφα. Η βραδυκαρδία αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης. Περιστατικά υπερνατριαιμίας με μεταβολική αλκάλωση έχουν αναφερθεί στα πλαίσια της ταυτόχρονης έγχυσης NaCl.

Αντιμετώπιση

Πλύση στομάχου μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν υπάρχει υποψία ταυτόχρονης λήψης άλλων ουσιών. Επειδή δεν αποκλείεται ο έμετος σε περίπτωση διαταραχής του επιπέδου συνείδησης, συνιστάται τοποθέτηση του ασθενούς σε κατάλληλη θέση (κατάκλιση πλάγια αριστερά) και προφύλαξη των αεραγωγών με διασωλήνωση. Μολονότι το αντανακλαστικό για τη διατήρηση του στόματος ανοικτού μπορεί να απουσιάζει στο βαθύ κώμα, ακόμη και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να αντιστέκονται στη διασωλήνωση, ώστε να ενδείκνυται η ταχεία επαγωγή αναισθησίας, χωρίς τη χρήση κατασταλτικού.

Δεν αναμένεται ότι η χορήγηση φλουμαζενίλης μπορεί να αναστρέψει την κεντρική καταστολή που προκαλείται από οξυβικό νάτριο. Η χρήση ναλοξόνης για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας με GHB δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Η αιμοδιύλιση και άλλες μορφές εξωσωματικής απομάκρυνσης του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχουν διερευνηθεί σε υπερδοσολογία οξυβικού νατρίου. Ωστόσο, επειδή το οξυβικό νάτριο μεταβολίζεται γρήγορα, αυτά τα μέτρα δεν δικαιολογούνται.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC : N07XX04.

Μηχανισμός δράσης

Το οξυβικό νάτριο είναι ένα κατασταλτικό του ΚΝΣ, το οποίο μειώνει την υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και την καταπληξία σε ασθενείς με ναρκοληψία και τροποποιεί την αρχιτεκτονική του ύπνου μειώνοντας το διακεκομμένο νυκτερινό ύπνο. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του οξυβικού νατρίου δεν είναι γνωστός ωστόσο, πιστεύεται ότι δρα ενισχύοντας τον ύπνο βραδέων (δέλτα) κυμάτων και σταθεροποιώντας το νυκτερινό ύπνο. Το οξυβικό νάτριο, χορηγούμενο πριν από το νυκτερινό ύπνο, αυξάνει τη διάρκεια των σταδίων 3 και 4 του ύπνου και τη λανθάνουσα περίοδο του ύπνου, ενώ ελαττώνει τη συχνότητα των περιόδων REM (SOREMPS-περίοδοι έναρξης ύπνου με ταχείες κινήσεις των οφθαλμών). Δεν αποκλείεται να εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί, που δεν έχουν ακόμα διευκρινιστεί. Από τη βάση δεδομένων των κλινικών δοκιμών προκύπτει ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των ασθενών συνέχισαν την ταυτόχρονη χρήση διεγερτικού.

Ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναρκοληψίας τεκμηριώθηκε με τέσσερις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές παράλληλων ομάδων (Δοκιμές 1, 2, 3 και

4) σε ασθενείς με ναρκοληψία με καταπληξία, εκτός από την κλινική δοκιμή 2, όπου η καταπληξία δεν ήταν απαραίτητο κριτήριο εισαγωγής των ασθενών. Η συγχορήγηση διεγερτικών επιτρεπόταν σε όλες τις κλινικές δοκιμές (εκτός από τη φάση έναντι ενεργού φαρμάκου στη Δοκιμή 2), η χορήγηση των αντικαταθλιπτικών διεκόπη πριν τη χορήγηση του ενεργού φαρμάκου σε όλες τις κλινικές δοκιμές, εκτός από τη Δοκιμή 2. Σε κάθε δοκιμή η ημερήσια δόση του φαρμάκου ήταν διαιρεμένη σε δύο ίσες δόσεις. Η πρώτη λήψη γινόταν κάθε βράδυ την ώρα της κατάκλισης και η δεύτερη 2,5 με 4 ώρες αργότερα.

Πίνακας 2. Περίληψη των κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν με χρήση του οξυβικού νατρίου για τη θεραπεία της ναρκοληψίας

Κλινική Δοκιμή	Κύρια Παράμετρος Δραστικότητας	N	Δευτερεύουσα Παράμετρος Δραστικότητας	Διάρκεια	Ενεργός Θεραπεία και Δόση (g/ημέρα)
Κλινική Δοκιμή 1	EDS (ESS) CGIc	246	MWT/ Αρχιτεκτονική ύπνου/ Καταπληξία / Ύπνος Σύντομης Διάρκειας /FOSQ	8 εβδομάδες	Οξυβικό νάτριο 4,5-9
Κλινική Δοκιμή 2	EDS (MWT)	231	Αρχιτεκτονική ύπνου / ESS/CGIc/ Ύπνος Σύντομης Διάρκειας	8 εβδομάδες	Οξυβικό νάτριο 6-9 Modafinil 200-600 mg
Κλινική Δοκιμή 3	Καταπληξία	136	EDS (ESS)/CGIc/ Ύπνος Σύντομης Διάρκειας	4 εβδομάδες	Οξυβικό νάτριο 3-9
Κλινική Δοκιμή 4	Καταπληξία	55	Καμία	4 εβδομάδες	Οξυβικό νάτριο 3-9

EDS – Excessive daytime sleepiness (υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας); ESS– Epworth Sleepiness Scale (Κλίμακα Υπνηλίας Epworth); MWT – Maintenance of Wakefulness Test (Δοκιμασία Διατήρησης της Εγρήγορσης); Ύπνος σύντομης διάρκειας – Αριθμός ακούσιων σύντομης διάρκειας ύπνων κατά τη διάρκεια της ημέρας; CGIc – Clinical Global Impression of Change (Κλίμακα Σφαιρικής Εντύπωσης της Μεταβολής στην Κλινική Κατάσταση); FOSQ–Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (Ερωτηματολόγιο Λειτουργικών Εκβάσεων Ύπνου).

Στην Κλινική Δοκιμή 1 εισήχθησαν 246 ασθενείς με ναρκοληψία και περιλάμβανε 1 εβδομάδα τιτλοποίησης προς τα άνω. Οι κύριες παράμετροι αποτελεσματικότητας ήταν οι μεταβολές στην υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως μετράται με βάση την κλίμακα Υπνηλίας Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS), και η μεταβολή στην ολική βαρύτητα των συμπτωμάτων ναρκοληψίας του ασθενούς, όπως αξιολογείται από τον ερευνητή με χρήση της παραμέτρου CGIc – Clinical Global Impression of Change (Κλίμακα Σφαιρικής Εντύπωσης της Μεταβολής στην Κλινική Κατάσταση).

Πίνακας 3. Περίληψη αποτελεσμάτων με τη χρήση της κλίμακας ESS στην Κλινική Δοκιμή 1

Κλίμακα Υπνηλίας Epworth (ESS; εύρος 0-24)

Δοσολογική ομάδα [g/ημέρα (n)]	Έναρξη	Τελικό σημείο	Διάμεση μεταβολή από την Έναρξη	Μεταβολή από την Έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p-value)
Εικονικό φάρμακο (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

Πίνακας 4. Περίληψη αποτελεσμάτων με τη χρήση της κλίμακας CGI-c στην Κλινική Δοκιμή 1

Κλίμακα Σφαιρικής Εντύπωσης της Μεταβολής στην Κλινική Κατάσταση (CGI-c)		
Δοσολογική ομάδα [g/ημέρα (n)]	Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν* N (%)	Μεταβολή από την Έναρξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (p-value)
Εικονικό Φάρμακο (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

* Βάσει της κλίμακας CGI-c οι ασθενείς που παρουσίασαν πολύ μεγάλη ή μεγάλη βελτίωση ορίστηκαν ως «ασθενείς που ανταποκρίθηκαν».

Στην Κλινική Δοκιμή 2 συγκρίθηκαν οι δράσεις του πόσιμου διαλύματος οξυβικού νατρίου, της μοδαφινίλης και του οξυβικού νατρίου + μοδαφινίλης με το εικονικό φάρμακο στην αντιμετώπιση της υπνηλίας κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με ναρκοληψία. Κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής περιόδου των 8 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν μοδαφινίλη στην καθιερωμένη δόση τους ή πανομοιότυπο εικονικό φάρμακο. Η δόση του οξυβικού νατρίου ή του πανομοιότυπου εικονικού φαρμάκου ήταν 6 g/ημέρα για τις πρώτες 4 εβδομάδες και αυξήθηκε στα 9 g/ημέρα για τις υπόλοιπες 4 εβδομάδες. Η κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας ήταν η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως μετράται με την αντικειμενική ανταπόκριση στην MWT.

Πίνακας 5. Περίληψη της MWT στην Κλινική Δοκιμή 2

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ 2				
Δοσολογική Ομάδα [g/ημέρα (n)]	Έναρξη	Τελικό σημείο	Μέση Μεταβολή από την Έναρξη	Τελικό σημείο σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
Εικονικό Φάρμακο (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Οξυβικό νάτριο (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Μοδαφινίλη (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004

Οξυβικό νάτριο + Μοδαφινίλη (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001
-------------------------------------	------	------	-----	--------

Στην Κλινική Δοκιμή 3 εισήχθησαν 136 ασθενείς που έπασχαν από ναρκοληψία με μέτρια έως βαριά καταπληξία (διάμεσος αριθμός 21 κρίσεων καταπληξίας την εβδομάδα) κατά την έναρξη. Το κύριο κριτήριο αποτελεσματικότητας στην κλινική αυτή δοκιμή ήταν η συχνότητα των κρίσεων καταπληξίας.

Πίνακας 6. Περίληψη αποτελεσμάτων στην Κλινική Δοκιμή 3

Δοσολογία	Αριθμός Ασθενών	Κρίσεις Καταπληξίας		
Κλινική Δοκιμή 3		Έναρξη	Διάμεση Μεταβολή από την έναρξη	Μεταβολή από την έναρξη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (p-value)
		Διάμεσος αριθμός κρίσεων / εβδομάδα		
Εικονικό Φάρμακο	33	20,5	-4	-
3,0 g/ημέρα	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/ημέρα	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/ημέρα	33	23,5	-16	0,0008

Στην Κλινική Δοκιμή 4 εισήχθησαν 55 ασθενείς με ναρκοληψία που ακολουθούσαν «ανοικτή» αγωγή με οξυβικό νάτριο επί 7 μέχρι 44 μήνες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε να συνεχίσουν τη θεραπεία με οξυβικό νάτριο σε σταθερή δόση ο καθένας είτε να πάρουν εικονικό φάρμακο. Η κλινική δοκιμή 4 σχεδιάστηκε ειδικά για να αξιολογηθεί η συνεχιζόμενη αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου σε μακροχρόνια χρήση. Το κύριο κριτήριο αποτελεσματικότητας στην κλινική αυτή δοκιμή ήταν η συχνότητα των κρίσεων καταπληξίας.

Πίνακας 7. Περίληψη των Εκβάσεων στην Κλινική Δοκιμή 4

Ομάδα θεραπείας	Αριθμός Ασθενών	Κρίσεις Καταπληξίας		
Κλινική Δοκιμή 4		Έναρξη	Διάμεση Μεταβολή από την Έναρξη	Μεταβολή από την έναρξη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (p- value)
		Διάμεσος αριθμός κρίσεων / δύο εβδομάδες		
Εικονικό Φάρμακο	29	4,0	21,0	

Οξυβικό νάτριο	26	1,9	0	p<0,001
----------------	----	-----	---	---------

Στην Κλινική Δοκιμή 4, η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία ήταν αριθμητικά παρόμοια, όταν ελάμβαναν δόση 6 μέχρι 9 g/ημέρα, ενώ δεν διαπιστώθηκε επίδραση του φαρμάκου σε ασθενείς που ελάμβαναν δόσεις μικρότερες των 6 g/ημέρα.

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου σε παιδιατρικούς ασθενείς με ναρκοληψία με καταπληξία, τεκμηριώθηκε σε μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένης απόσυρσης, πολυκεντρική δοκιμή.

Αυτή η μελέτη έδειξε την κλινική αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου στη θεραπεία της καταπληξίας και της Υπερβολικής Ημερήσιας Υπνηλίας (EDS) στη ναρκοληψία σε παιδιά.

63 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας όπου το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας σε αυτή τη δοκιμή ήταν η αλλαγή στον αριθμό των εβδομαδιαίων κρίσεων καταπληξίας μεταξύ των δύο τελευταίων εβδομάδων της περιόδου σταθερής δόσης και της διπλής-τυφλής περιόδου.

Κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής περιόδου, η διάμεση αλλαγή (Q1, Q3) από την αρχική τιμή (δηλαδή τις τελευταίες 2 εβδομάδες της περιόδου σταθερής δόσης) στον εβδομαδιαίο αριθμό των κρίσεων καταπληξίας ήταν 12,71 (3,44, 19,77) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο και 0,27 (-1,00, 2,50) για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε οξυβικό νάτριο

Πίνακας 8 Σύνοψη της έκβασης στη μελέτη 13-005 σε παιδιά / εφήβους

Ομάδα θεραπείας	Αριθμός Ασθενών	Εβδομαδιαίος Αριθμός Κρίσεων Καταπληξίας (Διάμεσος)		
		Έναρξη (δηλαδή οι τελευταίες 2 εβδομάδες περιόδου σταθερής δόσης)	Διπλή-τυφλή περίοδος	Μεταβολή από την έναρξη
Εικονικό Φάρμακο	32	4,67	21,25	12,71
Οξυβικό νάτριο	31	3,50	3,77	0,27
p-value				p<0,0001

Όταν διεξήχθησαν αναλύσεις υποομάδων ανά ηλικιακή ομάδα (7-11 έτη και 12-17 έτη) για το πρωτεύον τελικό σημείο, παρατηρήθηκαν παρόμοια αποτελέσματα. Κατά τη διάρκεια της Περιόδου Διπλής τυφλής θεραπείας, μεταξύ ατόμων ηλικίας 7 έως 11 ετών, η διάμεση αλλαγή (Q1, Q3) από την αρχική τιμή στον εβδομαδιαίο αριθμό των κρίσεων καταπληξίας ήταν 18,32 (7,58, 35,75) για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο και 0,13 (-1,15, 2,05) για άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε οξυβικό νάτριο (p < 0,0001). Κατά τη διάρκεια της Περιόδου Διπλής Τυφλής Θεραπείας, μεταξύ των ατόμων ηλικίας 12 έως 17 ετών, η διάμεση αλλαγή (Q1, Q3) από την αρχική τιμή στον εβδομαδιαίο αριθμό των κρίσεων καταπληξίας

ήταν 9,39 (1,08, 16,12) για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο και 0,58 (-0,88, 2,58).) για άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε οξυβικό νάτριο ($p = 0,0044$)

Κατά τη διάρκεια της Περιόδου Διπλής Τυφλής Θεραπείας, η διάμεση (Q1, Q3) αλλαγή του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου (αλλαγή στις βαθμολογίες ESS) από την αρχική τιμή (η οποία συνέβη στην Επίσκεψη 3 – στο τέλος της Περιόδου Σταθερής Δόσης) στην Κλίμακα βαθμολογίας υπνηλίας Erworth για παιδιά και εφήβους (ESS-CHAD) ήταν 3,0 (1,0, 5,0) για άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο και 0,0 (-1,0, 2,0) για άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε οξυβικό νάτριο. Η σύγκριση της αλλαγής κατάταξης από την αρχική τιμή μεταξύ των θεραπειών ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0,0004$) όταν αναλύθηκε με μοντελοποίηση ANCOVA που περιείχε τη θεραπεία ως παράγοντα και την κατάταξη της βασικής τιμής ως συμμεταβλητή. Τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο είχαν, κατά μέσο όρο, υψηλότερες βαθμολογίες ESS (CHAD) στην αρχή σε σύγκριση με εκείνα που λάμβαναν οξυβικό νάτριο.

Πίνακας 9 Περίληψη της βαθμολογίας ESS (CHAD) κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής περιόδου θεραπείας (πληθυσμός αποτελεσματικότητας)

Ομάδα θεραπείας	Αριθμός Ασθενών	Αλλαγή στη βαθμολογία ESS (CHAD) (διάμεσος)		
		Έναρξη (Επίσκεψη 3 στο τέλος της περιόδου σταθερής δόσης)	Τέλος Διπλής-Τυφλή Περιόδου Θεραπείας (Επίσκεψη 4)	Μεταβολή από την Έναρξη
Εικονικό Φάρμακο	32	11,0	12,0	3,0
Οξυβικό νάτριο	31	8,0	9,0	0,0
p-value				0,0004

Συντομογραφίες: ESS (CHAD) = Κλίμακα υπνηλίας Erworth για παιδιά και εφήβους

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το οξυβικό νάτριο απορροφάται γρήγορα και σχεδόν πλήρως, όταν χορηγείται από το στόμα. Ένα γεύμα πλούσιο σε λίπος επιβραδύνει και ελαττώνει την απορρόφηση. Το οξυβικό νάτριο απομακρύνεται κυρίως με το μεταβολισμό και έχει χρόνο ημιζωής 30 λεπτά μέχρι 1 ώρα. Η φαρμακοκινητική του είναι μη γραμμική. Η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) των συγκεντρώσεων πλάσματος έναντι της καμπύλης του χρόνου αυξάνεται κατά 3,8 φορές με τον διπλασιασμό της δόσης από 4,5 g σε 9 g. Η φαρμακοκινητική δε μεταβάλλεται σε επανειλημμένες λήψεις του προϊόντος.

Απορρόφηση

Το οξυβικό νάτριο απορροφάται γρήγορα όταν λαμβάνεται από το στόμα, με απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα περίπου 88%. Οι μέσες ανώτατες συγκεντρώσεις πλάσματος (1η και 2η κορυφή) έπειτα από χορήγηση δόσης 9 g ημερησίως, διαιρεμένης σε δύο ισόποσες δόσεις σε διάστημα 4 ωρών ήταν 78 και 142 $\mu\text{g/ml}$ αντιστοίχως. Σε οκτώ μελέτες φαρμακοκινητικής, ο μέσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης πλάσματος (T_{max}) κυμαινόταν

από 30 λεπτά μέχρι 2 ώρες. Μετά από χορήγηση από το στόμα, τα επίπεδα του οξυβικού νατρίου στο πλάσμα αυξάνονται περισσότερο από αναλογικά με την αύξηση της δόσης.

Δε έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσεων άνω των 4,5 g. Η χορήγηση του οξυβικού νατρίου αμέσως έπειτα από γεύμα πλούσιο σε λίπος είχε ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της απορρόφησης (ο μέσος T_{max} αυξήθηκε από 45 λεπτά σε 2 ώρες) και μειωμένα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα (C_{max}) κατά 58% σε μέσο όρο, ενώ η AUC μειώθηκε κατά 37%.

Κατανομή

Το οξυβικό νάτριο είναι μια υδρόφιλη χημική ένωση με μέσο φαινομενικό όγκο κατανομής από 190 μέχρι 384 ml/kg. Με συγκεντρώσεις οξυβικού νατρίου στο πλάσμα που κυμαίνονται από 3 μέχρι 300 μg/ml, η δέσμευση στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι μικρότερη από 1%.

Βιομετατροπή

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η κυριότερη οδός απομάκρυνσης του οξυβικού νατρίου από τον οργανισμό είναι ο μεταβολισμός του, με τελικά προϊόντα το διοξείδιο του άνθρακα και το νερό μέσω του κύκλου τρικαρβοξυλικού οξέος (Krebs) και δευτερευόντως με β-οξείδωση. Η κύρια μεταβολική οδός εμπλέκει την αφυδρογονάση του GHB, ένα ένζυμο του κυτταροπλάσματος που συνδέεται με το NADP⁺ και καταλύει τη μετατροπή του οξυβικού νατρίου σε σουκκινική ημιαλδεΰδη, η οποία ακολούθως υφίσταται βιομετατροπή σε σουκκινικό οξύ από το ένζυμο αφυδρογονάση της σουκκινικής ημιαλδεΰδης. Το σουκκινικό οξύ μπαίνει στον κύκλο του Krebs και μεταβολίζεται σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό. Ένα άλλο ένζυμο των μιτοχονδρίων, η τρανσυδρογενάση, που ανήκει στις οξειδοαναγωγάσες, καταλύει επίσης τη μετατροπή της σουκκινικής ημιαλδεΰδης παρουσία ακετογλουταρικού. Μία εναλλακτική μεταβολική οδός βιομετατροπής περιλαμβάνει τη β-οξείδωση του οξυβικού νατρίου σε ακετυλο-CoA (με ενδιάμεσο προϊόν το 3,4 διυδροξυβουτυρικό). Το AcetylCoA εισέρχεται επίσης στον κύκλο του κιτρικού οξέος με αποτέλεσμα το σχηματισμό διοξειδίου του άνθρακος και νερού. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί δραστικοί μεταβολίτες.

Μελέτες *in vitro* σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος δείχνουν ότι το οξυβικό νάτριο δεν αναστέλλει σε σημαντικό βαθμό τη δράση των ανθρώπινων ισοενζύμων: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ή CYP3A σε συγκεντρώσεις μέχρι 3 mM (378 μg/m). Τα επίπεδα αυτά είναι κατά πολύ μεγαλύτερα από τα επίπεδα που επιτυγχάνονται με θεραπευτικές δόσεις.

Απομάκρυνση

Η κάθαρση του οξυβικού νατρίου επιτυγχάνεται σχεδόν πλήρως με βιομετατροπή σε διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο αποβάλλεται με την εκπνοή. Κατά μέσον όρο, λιγότερο από 5% του αμετάβλητου φαρμακευτικού προϊόντος ανευρίσκεται στα ούρα 6 έως 8 ώρες μετά τη λήψη. Η απέκκριση στα κόπρανα είναι αμελητέα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, ηλικίας άνω των 65 ετών, η φαρμακοκινητική του οξυβικού νατρίου δεν διέφερε από τη φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του οξυβικού νατρίου σε παιδιά είναι τα ίδια με αυτά που αναφέρθηκαν στις φαρμακοκινητικές μελέτες του οξυβικού νατρίου σε ενήλικες

Παιδιά και ενήλικα άτομα που λαμβάνουν την ίδια δόση σε mg/kg έχουν παρόμοια προφίλ συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου. (βλ. παράγραφο 4.2)

Νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον ο νεφρός δεν έχει σημαντικό ρόλο στην απέκκριση του οξυβικού νατρίου, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία: δεν αναμένεται επίδραση της νεφρικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική του οξυβικού νατρίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το οξυβικό νάτριο υφίσταται σημαντικού βαθμού προσυστηματικό μεταβολισμό (φαινόμενο πρώτης διόδου) στο ήπαρ. Έπειτα από εφάπαξ δόση 25 mg/kg από το στόμα, οι τιμές AUC ήταν διπλάσιες σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, ενώ η φαινομενική κάθαρση από το στόμα ελαττώθηκε από 9,1 επί υγιών ενηλίκων σε 4,5 και 4,1 ml/min/kg επί ασθενών Κατηγορίας A (χωρίς ασκίτη) και Κατηγορίας C (με ασκίτη), αντιστοίχως. Η ημιπερίοδος αποβολής ήταν σημαντικά μακρύτερη σε ασθενείς κατηγορίας C και A από ό,τι στην ομάδα ελέγχου (μέσος $t_{1/2}$ 59 και 32 λεπτά έναντι 22 λεπτών). Η αρχική δόση θα πρέπει να μειώνεται κατά το ήμισυ σε όλους τους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και η ανταπόκριση στις αυξήσεις της δόσης θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Η επίδραση της φυλής στο μεταβολισμό του οξυβικού νατρίου δεν έχει αξιολογηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η επανειλημμένη χορήγηση οξυβικού νατρίου σε αρουραίους (90 ημέρες και 26 εβδομάδες) και σκύλους (52 εβδομάδες) δεν προκάλεσε σημαντικά ευρήματα σε επίπεδο κλινικής χημείας, μικροσκοπικής και μακροσκοπικής παθολογοανατομίας. Τα κλινικά σημεία τα σχετιζόμενα με τα φάρμακα αφορούσαν κυρίως καταστολή, μειωμένη πρόσληψη τροφής και δευτερογενείς μεταβολές του σωματικού βάρους όπως αύξηση σωματικού βάρους και μεταβολές στο βάρος ορισμένων οργάνων. Τα επίπεδα NOEL (No Observed Effect Level = επίπεδα φαρμάκου όπου δεν παρατηρείται δράση) στα οποία εξετέθησαν αρουραίοι και σκύλοι ήταν χαμηλότερα (-50%) από εκείνα που ισχύουν για τον άνθρωπο. Το οξυβικό νάτριο έδειξε τόσο σε μελέτες *in vitro* όσο και *in vivo* ότι δεν διαθέτει μεταλλαξιογόνες ή κλαστογόνες ιδιότητες.

Έκθεση ζώων σε γ-βουτυρολακτόνη (GBL), ένα προφάρμακο του GHB σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με τις αναμενόμενες για τον άνθρωπο (1,21 - 1,64 φορές) οδήγησε στο χαρακτηρισμό της, από το Εθνικό Πρόγραμμα Τοξικολογίας του Υπουργείου Υγείας των ΗΠΑ, ως μη καρκινογόνο για τους αρουραίους και αμφίβολα καρκινογόνο για τα ποντίκια, εξ αιτίας της μικρής αύξησης των περιπτώσεων φαιοχρωμοκυτώματος, που ήταν δύσκολο να ερμηνευθεί λόγω της μεγάλης θνητότητας των ζώων στην ομάδα υψηλών δόσεων. Στη μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους δεν ταυτοποιήθηκαν όγκοι σχετιζόμενοι με το οξυβικό νάτριο.

Το GHB δεν είχε καμία επίδραση στο ζευγάρωμα, στη γενική γονιμότητα ή στις παραμέτρους του σπέρματος και δεν προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε αρουραίους που εκτέθηκαν σε GHB έως και 1000 mg/kg/ημέρα (1,64 φορές την ανθρώπινη έκθεση που υπολογίζεται σε μη έγκυα ζώα). Παρατηρήθηκε αύξηση της περιγεννητικής θνητότητας και ελάττωση του μέσου

βάρους των νεογνών κατά την περίοδο του θηλασμού στην ομάδα των ζώων γενιάς F₁ που είχαν εκτεθεί σε υψηλή δόση. Δεν ήταν δυνατή η συσχέτιση αυτών των επιπτώσεων στην ανάπτυξη των νεογνών με τοξική επίδραση του GHB στις μητέρες. Στα κουνέλια παρατηρήθηκε μικρού βαθμού εμβρυοτοξικότητα.

Σε μια μελέτη τοξικότητας 10 εβδομάδων επαναλαμβανόμενης δόσης που διεξήχθη σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν θεραπεία από την μεταγεννητική ημέρα 21 έως 90, το οξυβικό νάτριο προκάλεσε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων της θνησιμότητας κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας, όταν τα ζώα ήταν 21 έως 27 ημερών, που αντιστοιχεί σε ηλικία περίπου 3 ετών -4 ετών στα παιδιά. Η οξεία τοξικότητα εμφανίστηκε σε εκθέσεις κάτω από τις αναμενόμενες σε παιδιατρικούς ασθενείς και η θνησιμότητα προηγήθηκε από κλινικά σημάδια που σχετίζονται με το οξυβικό νάτριο (βραδυπνοια, βαθιά αναπνοή, μειωμένη δραστηριότητα, ασυντόνιστο βάδισμα, μειωμένο αντανακλαστικό ανόρθωσης), σύμφωνα με την αναμενόμενη φαρμακολογία του. Ως εκ τούτου, αυτή η σχετικά ισχυρότερη τοξικότητα κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας δεν είναι πλήρως σαφής. Θα μπορούσε να σχετίζεται με το γεγονός ότι τα νεαρά ζώα φαίνεται να παρουσιάζουν υψηλότερη συστηματική έκθεση από τους μεγαλύτερους νεαρούς αρουραίους. Θα μπορούσε επίσης να οφείλεται στην υψηλότερη ευαισθησία των νεογνών στο οξυβικό νάτριο σε σύγκριση με τους μεγαλύτερους νεαρούς και ενήλικους αρουραίους και/ή σε ένα φαινόμενο ανάπτυξης ανοχής. Παρατηρήθηκε επίσης μειωμένο σωματικό βάρος και μειωμένη κατανάλωση τροφής παρόμοια με τους ενήλικες, με πρόσθετα αναπνευστικά σημάδια (βαθιά και αργή αναπνοή). Το οξυβικό νάτριο δεν προκάλεσε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αύξηση και την ανάπτυξη έως επίπεδα έκθεσης 2 έως 4 φορές υψηλότερα από την αναμενόμενη έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για παιδιά (200 mg/kg/ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 45 kg ή 9 g/ ημέρα για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 45 kg).

Μελέτες διάκρισης της ουσίας GHB δείχνουν ότι αυτή προκαλεί μια μοναδική χαρακτηριστική διέγερση, η οποία σε ορισμένα στοιχεία της είναι παρόμοια με εκείνη του αλκοόλ, της μορφίνης και κάποιων GABA-μιμητικών φαρμακευτικών προϊόντων. Μελέτες σε αρουραίους, ποντίκια και πιθήκους, κατά τις οποίες τα ζώα επιλέγουν την ουσία που θα λάβουν, κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ στα τρωκτικά διαπιστώθηκε σαφής ανοχή στο GHB και διασταυρούμενη ανοχή στο αλκοόλ και τη βακλοφαίνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Λίστα Εκδόχων

Υπερκάθαρο νερό / Purified water

Μηλικό οξύ για τη ρύθμιση του pH / Malic acid for pH adjustment

Υδροξείδιο του νατρίου για τη ρύθμιση του pH / Sodium hydroxide for pH adjustment

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δε θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια Ζωής

48 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 45 ημέρες

Μετά την διάλυση στα δοσομετρικά κύπελλα, το παρασκεύασμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες αποθήκευσης. Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

Για τις συνθήκες αποθήκευσης μετά τη διάλυση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση

Διάλυμα 180ml που περιέχεται σε πλαστική φιάλη των 200ml τύπου Amber PET (πολυαιθυλένιο τереφθαλικό), σφραγισμένη με βιδωτό καπάκι ασφαλείας για τα παιδιά που αποτελείται από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο/πολυπροπυλένιο.

Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει μία φιάλη, μία πλαστική διαβαθμισμένη σύριγγα χωρητικότητας 4.5g που αποτελείται από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο με διαβαθμίσεις των 0.25g, ένα προσαρμογέα σύριγγας/φιάλης που εφαρμόζει με πίεση στο στόμιο της φιάλης, δύο δοσομετρικά κύπελλα χωρητικότητας 90ml και δύο βιδωτά πώματα ασφαλείας για τα παιδιά από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης του προϊόντος και άλλοι χειρισμοί

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή απόβλητο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

VITA LONGA IKE,

Ελ. Βενιζέλου 20 & Υμηττού,

144 52 Μεταμόρφωση, Αθήνα

8. Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας

9. Ημερομηνία πρώτης έγκρισης/ανανέωσης της έγκρισης