

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xyrem 500 mg/mL πόσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 500 mg οξυβικού νατρίου.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Το πόσιμο διάλυμα είναι διαυγές έως ελαφρά οπαλλίζον.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της ναρκοληψίας με καταπληξία σε ενήλικες ασθενείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να γίνονται κάτω από τις οδηγίες ειδικού ιατρού στην θεραπεία διαταραχών ύπνου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 4,5 g/ημέρα οξυβικού νατρίου, διηρημένη σε δύο ισόποσες δόσεις των 2,25 g. Η δοσολογία αυτή τιτλοποιείται με κριτήρια την αποτελεσματικότητα και την ανοχή (βλ. παράγραφο 4.4) μέχρι το μέγιστο όριο των 9 g/ημέρα διηρημένο σε δύο ισόποσες δόσεις των 4,5 g/δόση, προσαρμόζοντας τη δόση προς τα πάνω ή προς τα κάτω κατά 1,5 g/ημέρα (δηλαδή 0,75 g/δόση. Συνιστάται ένα ελάχιστο διάστημα μίας έως δύο εβδομάδων πριν από κάθε τμηματική αλλαγή της δόσης. Δεν επιτρέπεται υπέρβαση της δόσης των 9 g / ημέρα, εξαιτίας της πιθανής πρόκλησης σοβαρών συμπτωμάτων σε δόσεις των 18 g/ημέρα ή μεγαλύτερων.(βλ. παράγραφο 4.4).

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

Εάν το οξυβικό νάτριο και το βαλπροϊκό χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα (βλ. παράγραφο 4.5) συνιστάται μείωση της δόσης του οξυβικού νατρίου κατά 20%. Η συνιστώμενη αρχική δόση για το οξυβικό νάτριο όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με το βαλπροϊκό είναι 3,6 g κάθε βράδυ χορηγούμενη από στόματος, διαιρεμένη σε δύο ίσες δόσεις των 1,8 g περίπου κατά την ώρα της κατάκλισης και 1,8 g περίπου σε 2,5 έως 4 ώρες αργότερα. Εάν απαιτείται ταυτόχρονη χρήση, η ανταπόκριση και η ανοχή του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως (βλ παράγραφο 4.4).

Διακοπή του Xyrem

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

Εάν ο/η ασθενής έχει διακόψει τη λήψη του φαρμακευτικού προϊόντος για περισσότερες από 14 συνεχόμενες ημέρες, απαιτείται εκ νέου τιτλοποίηση από τη χαμηλότερη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Όλοι οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να έχουν υπόψη τη σύσταση για ελάττωση της πρόσληψης νατρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0-18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Xyrem πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα κατά την έγερση και πάλι μεταξύ 2,5 έως 4 ώρες αργότερα. Συνιστάται και οι δύο δόσεις Xyrem να λαμβάνονται ταυτόχρονα ακριβώς πριν την κατάκλιση. Το Xyrem παρέχεται για χρήση με βαθμονομημένη δοσομετρική σύριγγα και δύο δοσομετρικά κύπελλα των 90 mL με πώματα που δεν ανοίγουν τα παιδιά. Η κάθε δόση Xyrem 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, οι ασθενείς πρέπει να τρώνε αρκετές (τουλάχιστον 2-3) ώρες πριν την λήψη της πρώτης δόσης του Xyrem κατά την κατάκλιση. Οι ασθενείς 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 έλλειψη του ένζυμου αφυδρογονάση της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης.

Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται οπιοειδή ή βαρβιτουρικά.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Xyrem είναι δυνατόν να προκαλέσει καταστολή της αναπνοής.

Καταστολή της αναπνοής και του ΚΝΣ

Επίσης το οξυβικό νάτριο έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει καταστολή της αναπνοής. Άπνοια και καταστολή της αναπνοής έχει παρατηρηθεί σε υγιή άτομο σε περίοδο νηστείας μετά από εφάπαξ πρόσληψη 4,5 g (δύο φορές τη συνιστώμενη δόση έναρξης). Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για σημεία καταστολής του ΚΝΣ ή της αναπνοής. Ιδιαίτερη προσοχή επιβάλλεται σε ασθενείς με υποκείμενη διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος. Λόγω του υψηλότερου κινδύνου άπνοιας ύπνου, οι ασθενείς με BMI ≥ 40 kg/m² πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν λαμβάνουν οξυβικό νάτριο.

Περίπου 80% από τους ασθενείς που έλαβαν οξυβικό νάτριο κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, συνέχισαν τη χρήση ενός διεγέρτη του ΚΝΣ. Δεν είναι γνωστό αν αυτό επηρέασε την αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύχτας. Πριν από κάθε αύξηση της δόσης του οξυβικού νατρίου (βλ. παράγραφο 4.2), οι ιατροί συνταγογράφοι πρέπει να είναι ενήμεροι ότι άπνοια κατά τον ύπνο παρατηρείται σε ποσοστό μέχρι 50% των ασθενών με ναρκοληψία.

- *Βενζοδιαζεπίνες*
Δεδομένης της πιθανότητας αυξημένου κινδύνου για αναπνευστική καταστολή, η συγχορήγηση βενζοδιαζεπινών και οξυβικού νατρίου πρέπει να αποφεύγεται.
- *Οινόπνευμα και κατασταλτικά του ΚΝΣ*
Η συνδυασμένη χρήση οινοπνεύματος ή άλλου φαρμακευτικού προϊόντος με κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ με οξυβικό νάτριο ενδέχεται να ενισχύσει την κατασταλτική δράση του οξυβικού νατρίου στο ΚΝΣ και να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικής καταστολής. Για αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην κάνουν χρήση οινοπνεύματος σε συνδυασμό με το οξυβικό νάτριο.
- *Αναστολείς της αφυδρογονάσης του γ-υδροξυβουτυρικού*
Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με βαλπροϊκό ή άλλους αναστολείς της αφυδρογονάσης του GHB, καθώς έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις όταν το οξυβικό νάτριο συγχορηγείται με βαλπροϊκό (βλ. παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο η προσαρμογής της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Επιπλέον, θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά η ανταπόκριση και ανοχή του ασθενούς και η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.
- *Τοπιραμάτη*
Έχουν υπάρξει κλινικές παρατηρήσεις κόματος και αυξημένων συγκεντρώσεων GHB στο πλάσμα μετά από συγχορήγηση του οξυβικού νατρίου με τοπιραμάτη. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να μη χρησιμοποιούν τοπιραμάτη μαζί με το οξυβικό νάτριο (βλ. παράγραφο 4.5).

Δυνατότητα κατάχρησης και εξάρτησης

Το οξυβικό νάτριο, το οποίο είναι άλας νατρίου του γGHB, είναι ένα κατασταλτικό του ΚΝΣ με πολύ γνωστή εξαρτησιογόνο δράση. Πριν τη θεραπεία, οι γιατροί οφείλουν να εξετάζουν τους ασθενείς για ιστορικό ή υποψία χρήσης απαγορευμένων ουσιών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και σε περίπτωση υποψίας κατάχρησης, η θεραπεία με το οξυβικό νάτριο πρέπει να διακόπτεται.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εξάρτησης έπειτα από παράνομη χρήση GHB σε συχνές επαναλαμβανόμενες δόσεις (18-250 g/ημέρα) κατά πολύ μεγαλύτερες από τα θεραπευτικά δοσολογικά όρια. Ενώ δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις για εμφάνιση εξάρτησης σε ασθενείς που ελάμβαναν οξυβικό νάτριο σε θεραπευτικές δόσεις, το ενδεχόμενο αυτό δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ασθενείς με πορφυρία

Το οξυβικό νάτριο θεωρείται μη ασφαλές για ασθενείς που πάσχουν από πορφυρία, επειδή έχει αποδειχθεί ότι είναι πορφυρογόνο σε ζώα και σε συστήματα *in vitro*.

Νευροψυχιατρικά συμβάματα

Ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με οξυβικό νάτριο μπορεί να εμφανίσουν σύγχυση. Αν αυτό συμβεί, κάθε ασθενής πρέπει να αξιολογείται πλήρως και να επιλέγεται η κατάλληλη παρέμβαση κατά περίπτωση. Άλλα νευροψυχιατρικά συμβάματα περιλαμβάνουν άγχος, ψύχωση, παράνοια, παραισθήσεις και διέγερση. Η εμφάνιση διαταραχών σκέψης συμπεριλαμβανομένων των σκέψεων εκτέλεσης βίαιων πράξεων (επίσης και 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 κατάθλιψης και/ή απόπειρας αυτοκτονίας πρέπει να παρακολουθούνται με ιδιαίτερη προσοχή για ενδεχόμενη εμφάνιση συμπτωμάτων κατάθλιψης ενώ

κάνουν χρήση οξυβικού νατρίου. Η χρήση του Xyrem αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη. (παράγραφος 4.3).

Αν κάποιος ασθενής εκδηλώσει ακράτεια ούρων ή κοπράνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξυβικό νάτριο, ο γιατρός πρέπει να εκτιμήσει κατά πόσον επιβάλλονται εξετάσεις που θα αποκλείσουν υποκείμενη αιτιολογία.

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.

Πρόσληψη νατρίου

Οι ασθενείς που κάνουν χρήση οξυβικού νατρίου συστήνεται να έχουν μια πρόσθετη ημερήσια πρόσληψη νατρίου, κυμαινόμενη από 0,82 g (για ημερήσια δόση Xyrem 4,5 g δηλ.) μέχρι 1,6 g (για ημερήσια δόση Xyrem 9 g δηλ.). Πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σύσταση για μείωση της πρόσληψης του νατρίου στο χειρισμό ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση ή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Η εμπειρία με το οξυβικό νάτριο στους ηλικιωμένους είναι πολύ περιορισμένη. Επομένως επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση των ηλικιωμένων ασθενών για διαταραχές της κινητικότητας και/ή των νοητικών λειτουργιών, όταν κάνουν χρήση οξυβικού νατρίου.

Ασθενείς με επιληψία

Έχουν παρατηρηθεί σπασμοί σε ασθενείς που ελάμβαναν οξυβικό νάτριο. Δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του οξυβικού νατρίου σε ασθενείς με επιληψία και επομένως δεν συνιστάται η χρήση του.

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 συμβάματα όπως αϋπνία, κεφαλαλγία, άγχος, ζάλη, διαταραχές του ύπνου, υπνηλία, παραισθήσεις και ψυχωσικές διαταραχές έπειτα από διακοπή του GHB.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συνδυασμένη χρήση οινοπνεύματος και οξυβικού νατρίου μπορεί να ενισχύσει την κατασταλτική δράση του οξυβικού νατρίου στο ΚΝΣ. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για αποφυγή των οινοπνευματωδών 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 2,25 g) και τη λοραζεπάμη (ένα αγχολυτικό [βενζοδιαζεπίνη]: εφάπαξ δόση 2 mg) και τη τρυγική ζολπιδέμη (ένα υπνωτικό [μη βενζοδιαζεπίνη]: εφάπαξ δόση 5 mg), δεν προέκυψαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Μετά από την ταυτόχρονη χορήγηση οξυβικού νατρίου (2,25 g) και λοραζεπάμης (2 mg) παρατηρήθηκε αυξημένη υπνηλία. Η φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με τη ζολπιδέμη δεν

αξιολογήθηκε. Όταν συνδυασθούν υψηλότερες δόσεις μέχρι 9 g/ημέρα οξυβικού νατρίου με υψηλότερες δόσεις υπνωτικών (εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους) δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο να εκδηλωθούν φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις συσχετιζόμενες με συμπτώματα του ΚΝΣ, δηλ. κατάθλιψη και/ή αναπνευστική καταστολή (βλ. παράγραφο 4.3).

Τραμαδόλη

Από μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του οξυβικού νατρίου(εφάπαξ δόση 2,25 g) και της τραμαδόλης (οπιοειδές με δράση στο ΚΝΣ, εφάπαξ δόση 100 mg) σε υγιείς ενήλικες, δεν προκύπτει καμία φαρμακοκινητική / φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Όταν συγχωρηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις μέχρι 9 g/ημέρα οξυβικού νατρίου (εφάπαξ δόση 2,25 g) με υψηλότερες δόσεις οπιοειδών (εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους) δεν μπορούν να αποκλεισθούν οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, που σχετίζονται με τα συμπτώματα καταστολής του ΚΝΣ και/ή αναπνευστική καταστολή (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 (ενός διεγερτικού: εφάπαξ δόση 200 mg). Το οξυβικό νάτριο χορηγήθηκε ταυτόχρονα με διεγερτικούς του ΚΝΣ παράγοντες περίπου στο 80% των ασθενών, σε κλινικές μελέτες για τη ναρκοληψία. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό επηρέασε την αναπνοή κατά τη διάρκεια της νύκτας.

Ομεπραζόλη

Η συγχωρήγηση ομεπραζόλης (ενός φαρμακευτικού προϊόντος που μεταβάλλει το pH του στομάχου) 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.

Ιβουπροφαίνη

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιείς ενήλικες δεν κατέδειξαν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του οξυβικού νατρίου και της ιβουπροφαίνης (ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες).

Δικλοφαινάκη

Μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιείς ενήλικες δεν κατέδειξαν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ του οξυβικού νατρίου και της δικλοφαινάκης (ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες). Η συγχωρήγηση οξυβικού νατρίου και δικλοφαινάκης σε υγιείς εθελοντές μείωσε τις διαταραχές της προσοχής σε σύγκριση με τη χορήγηση του Xyrem μεμονωμένα με βάση ψυχομετρικές δοκιμασίες.

Αναστολείς της αφυδρογονάσης του GHB

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, φαινοτοΐνη ή αιθοσουξιμίδη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχωρήγηση 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 συγχρόνηση σε σύγκριση με εκείνες που παρατηρήθηκαν με το κάθε φάρμακο μεμονωμένα. Σε περίπτωση που είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση, 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 κατά την ταυτόχρονη χρήση του οξυβικού νατρίου με τοπιραμάτη καθώς έχουν αναφερθεί κλινικές παρατηρήσεις κώματος και αυξημένων συγκεντρώσεων GHB στο πλάσμα σε ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα οξυβικό νάτριο και τοπιραμάτη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μελέτες in vitro επί ανθρώπινων ηπατικών μικροσωμάτων 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 επί αρουραίων όσο και επί κουνελιών (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 στις μορφές 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. (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το οξυβικό νάτριο επιδρά σημαντικά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Επί 6 τουλάχιστον ώρες μετά τη λήψη οξυβικού νατρίου, οι ασθενείς δεν πρέπει να αναλαμβάνουν δραστηριότητες που απαιτούν πλήρη νοητική εγρήγορση ή συντονισμό κινήσεων, όπως ο χειρισμός μηχανών ή η οδήγηση. Όταν οι ασθενείς αρχίζουν θεραπεία με οξυβικό νάτριο και ώσπου να βεβαιωθούν αν αυτό το φάρμακο έχει ακόμη κάποια υπολειπόμενη επίδραση την επόμενη μέρα, πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγούν αυτοκίνητο, χειρίζονται βαριά μηχανήματα ή αναλαμβάνουν όποια άλλη δραστηριότητα που θα μπορούσε να είναι επικίνδυνη ή απαιτεί πλήρη νοητική εγρήγορση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

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.

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. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενες μελέτες φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με ιβουπροφαίνη, δικλοφαινάκη και βαλπροϊκό σε υγιή άτομα οι οποίες συνοψίζονται στην παράγραφο 4.5.

Εκτός των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί και κατά τη μετεγκριτική εμπειρία. Δεν είναι πάντα εφικτό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητα εμφάνισής τους στον πληθυσμό που πρόκειται να αντιμετωπιστεί.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα του 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, κολπίτιδα

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: υπερευαισθησία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνή: ανορεξία, μειωμένη όρεξη

Όχι γνωστή: 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: εμβοές

Καρδιακές διαταραχές

Συχνή: αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές

Συχνή: υπέρταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακος και του μεσοθωράκιου

Συχνές: δύσπνοια, ρογχαλιτό, 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: ξηροστομία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνή: υπερίδρωση, εξάνθημα

Όχι γνωστή συχνότητα: κνίδωση, αγγειοοίδημα, σημηματόρροια.

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: πολλακιουρία / επιτακτική ούρηση, νυκτουρία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις 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 και 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.

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 που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι πληροφορίες για τα σημεία 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. Συμβάματα σχετιζόμενα με σύνδρομο στέρησης έχουν παρατηρηθεί με δοσολογίες εκτός θεραπευτικών ορίων.

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 θαμπή όρασης. Σε μεγαλύτερες δόσεις το κώμα είναι βαθύτερο. 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.

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.

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 μετατρέπει την αρχιτεκτονική του ύπνου με μείωση του διακεκομμένου νυκτερινού ύπνου. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του οξυβικού νατρίου δεν είναι γνωστός. Πάντως πιστεύεται ότι δρα ευοδώνοντας τον ύπνο βραδέων (δέλτα) κυμάτων και ενισχύοντας 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 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.

Η αποτελεσματικότητα του οξυβικού νατρίου στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναρκοληψίας τεκμηριώθηκε με τέσσερις πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έναντι εικονικού φαρμάκου, 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 λήψεις. Η πρώτη λήψη γινόταν κάθε βράδυ την ώρα της κατάκλισης και η δεύτερη 2,5 με 4 ώρες αργότερα.

Πίνακας 1 Περίληψη των κλινικών δοκιμών που διεξήχθησαν με χρήση του οξυβικού νατρίου για τη θεραπεία της ναρκοληψίας

Κλινική Δοκιμή	Κύρια Παράμετρος Δραστηκότητας	N	Δευτερεύουσα Παράμετρος Δραστηκότητας	Διάρκεια	Ενεργός Θεραπεία και Δόση (g/ημέρα)
Κλινική Δοκιμή 1	EDS (ESS) CGIc	246	MWT/ Αρχιτεκτονική ύπνου/ Καταπληξία / Ύπνος Σύντομης Διάρκειας /FOSQ	8 εβδομάδες	Xyrem 4,5-9
Κλινική Δοκιμή 2	EDS (MWT)	231	Αρχιτεκτονική ύπνου / ESS/CGIc/ Ύπνος Σύντομης Διάρκειας	8 εβδομάδες	Xyrem 6-9 Modafinil 200-600 mg
Κλινική Δοκιμή 3	Καταπληξία	136	EDS (ESS)/CGIc/ Ύπνος Σύντομης Διάρκειας	4 εβδομάδες	Xyrem 3-9
Κλινική Δοκιμή 4	Καταπληξία	55	Καμία	4 εβδομάδες	Xyrem 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 2 Περίληψη αποτελεσμάτων με τη χρήση της κλίμακας ESS στην Κλινική Δοκιμή 1

Epworth Sleepiness Scale (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 3 Περίληψη αποτελεσμάτων με τη χρήση της κλίμακας CGI-c στην Κλινική Δοκιμή 1

Clinical Global Impressions of Change (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 + μοδαφινίλη 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 στη 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 4 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 5 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 6 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.

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 ημιπερίοδο ζωής 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 δεν 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 μg/mL αντιστοίχως. Σε οκτώ μελέτες φαρμακοκινητικής, ο μέσος χρόνος για την επίτευξη της ανώτατης 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.

Δεν μελετήθηκε 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 ανώτατα 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 από τις 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 άνθρακος και το νερό μέσω του κύκλου τρικαρβοξυλικού οξέος (Krebs) και δευτερευόντως με β-οξειδωση. 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 ηλεκτρική ημιαλδεύδη, η οποία ακολούθως υφίσταται βιομετατροπή σε ηλεκτρικό οξύ από το ένζυμο αφυδρογονάση της ηλεκτρικής ημιαλδεύδης. Το ηλεκτρικό οξύ μπαίνει στον κύκλο του Krebs και μεταβολίζεται σε διοξείδιο του άνθρακος και νερό. Ένα άλλο ένζυμο των μιτοχονδρίων, η τρανσυδρογενάση, που ανήκει στις οξειδοαναγωγάσες, καταλύει επίσης τη μετατροπή της ηλεκτρικής ημιαλδεύδης παρουσία α-κετογλουταρικού. Μία εναλλακτική μεταβολική οδός βιομετατροπής περιλαμβάνει τη β-οξειδωση του οξυβικού νατρίου σε AcetylCoA (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/mL). 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 άνθρακος, 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.

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει μελετηθεί η φαρμακοκινητική του οξυβικού νατρίου σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

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 σημαντικό 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 μακρότερη 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 εξετάθησαν 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 καρκινογόνου για τους αρουραίους και αμφίβια καρκινογόνου 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 επί αρουραίων δεν ταυτοποιήθηκαν όγκοι σχετιζόμενοι με το oxybate.

Σε αρουραίους που εξετάθησαν σε δόσεις GBH μέχρι 1.000 mg/kg/ημέρα (1,64 φορές η δόση έκθεσης του ανθρώπου υπολογιζόμενη για μη έγκυα ζώα) δεν είχε επίδραση στο ζευγάρισμα, τη γενική γονιμότητα ή τις παραμέτρους του σπέρματος και δεν προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα στα κυήματα. Παρατηρήθηκε όμως αύξηση της περιγεννητικής θνητότητας και ελάττωση του μέσου βάρους των νεογνών κατά την περίοδο του θηλασμού στην ομάδα των ζώων που είχαν εκτεθεί σε υψηλή δόση. Πάντως 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.

Μελέτες διάκρισης της ουσίας GHB δείχνουν ότι αυτή προκαλεί μια μοναδική χαρακτηριστική διέγερση, η οποία σε ορισμένα στοιχεία της είναι παρόμοια με εκείνη του οινόπνευματος, 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 οινόπνευμα και τη βακλοφαίνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κεκαθαρισμένο ύδωρ
Μηλικό οξύ για ρύθμιση pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση pH

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

Μετά την πρώτη αποσφράγιση της φιάλης: 40 ημέρες.

Έπειτα από την αραίωση στα δοσιμετρικά κύπελλα, το σκεύασμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

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

180 mL πόσιμου διαλύματος σε καραμελόχρωμη φιάλη των 240 mL από PET (πολυαιθυλένιο) σε σχήμα ωοειδές η οποία διατίθεται με πώμα από πλαστικό/αλουμίνιο με κλείσιμο ασφαλείας για τα παιδιά που αποτελείται από HDPE (υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο) / πολυπροπυλένιο, το οποίο φέρει εσωτερικά χάρτινο δίσκο.

Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει μια φιάλη, ένα εξάρτημα που εφαρμόζει με πίεση στο στόμιο της φιάλης, μια δοσιμετρική σύριγγα των από πολυπροπυλένιο, δύο δοσιμετρικά κύπελλα από πολυπροπυλένιο και δύο βιδωτά πώματα ασφαλείας για τα παιδιά από HDPE.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Βρυξέλλες
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ :

EU/1/05/312/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ :

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Οκτωβρίου 2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Σεπτεμβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ :

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

UCB Pharma Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3WE
Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ειδική και περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα αναπτύξει ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα για το Xyrem, για να διασφαλίσει ότι οι γιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το Xyrem θα γνωρίζουν τη

δοσολογία του φαρμάκου και τους σημαντικούς κινδύνους. Τα τέσσερα συστατικά μέρη αυτού του πλήρους προγράμματος είναι οι εξής:

- Λίστα ελέγχου (φόρμα έναρξης θεραπείας): υπενθυμίζει στους γιατρούς να ελέγξουν τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις που αναγράφονται στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και τονίζει ιδιαίτερα ότι το Xyrem μπορεί να προκαλέσει καταστολή του ΚΝΣ και αναπνευστική καταστολή, ότι το οινόπνευμα μπορεί να οδηγήσει στην ενίσχυση της κατασταλτικής δράσης του Xyrem στο ΚΝΣ και ότι δυνητικά το Xyrem μπορεί να οδηγήσει σε κατάχρηση.
- Συχνές Ερωτήσεις (Φύλλο Ενημέρωσης για τους Ασθενείς): παρέχει στους ασθενείς απαντήσεις σε ερωτήσεις που μπορεί να έχουν σχετικά με τη λήψη του Xyrem.
- Φυλλάδιο «Πώς να πάρετε το Xyrem» (για τους ασθενείς): παρέχει στους ασθενείς πληροφορίες για τη χρήση του Xyrem.
- Κάρτα Ειδοποίησης του Ασθενούς (για τους ασθενείς): υπενθυμίζει στους ασθενείς, τους γιατρούς και/ή τους φαρμακοποιούς τις σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας σχ. με τη χρήση του Xyrem.

Ο ΚΑΚ έχει θέσει σε λειτουργία ένα πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής, το οποίο ενισχύει τους άλλους μηχανισμούς ελέγχου του Xyrem, με σκοπό να διασφαλίσει ότι το φάρμακο θα φθάσει στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών με ναρκοληψία, ελαχιστοποιώντας τον κίνδυνο εκτροπής από άτομα που σκοπεύουν στην κατάχρησή του.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Κουτί και φιάλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Χyrem 500 mg/mL πόσιμο διάλυμα.
Οξυβικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL διαλύματος περιέχει 500 mg οξυβικού νατρίου

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Φιάλη των 180 mL πόσιμου διαλύματος

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν τη χρήση.
Από του στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ
ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/XXXX}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 40 ημερών μετά το αρχικό άνοιγμα.

Μετά την αραίωση στα δοσομετρικά κύπελλα, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 24 ωρών.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Βρυξέλλες
Βέλγιο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/05/312/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Παρτίδα {αριθμός}

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xyrem 500mg/mL (ισχύει μόνο για το κουτί)

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Xyrem 500 mg/mL πόσιμο διάλυμα Οξυβικό νάτριο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Xyrem και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Xyrem
3. Πώς να πάρετε το Xyrem
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Xyrem
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ XYREM ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Xyrem περιέχει τη δραστική ουσία οξυβικό νάτριο. Το Xyrem δρα σταθεροποιώντας το νυχτερινό ύπνο, αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του δεν είναι γνωστός.

Το Xyrem χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ναρκοληψίας με καταπληξία σε ενήλικες.

Ναρκοληψία είναι μια διαταραχή του ύπνου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει κρίσεις ύπνου στο χρονικό διάστημα της φυσιολογικής εγρήγορσης, καθώς και καταπληξία, παράλυση στον ύπνο και παραισθήσεις και κακή ποιότητα ύπνου. Καταπληξία είναι η ξαφνική μυϊκή αδυναμία ή παράλυση χωρίς απώλεια συνείδησης, ως αποτέλεσμα μιας αιφνίδιας συγκινησιακής αντίδρασης όπως οργή, φόβος, χαρά, γέλιο ή έκπληξη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ XYREM

Μην πάρετε το Xyrem:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο οξυβικό νάτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της ηλεκτρικής ημιαλδεΐδης (μια σπάνια μεταβολική διαταραχή)
- εάν υποφέρετε από σοβαρή κατάθλιψη
- εάν σας χορηγούνται οπιοειδή ή βαρβιτουρικά φάρμακα

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Xyrem.:

- εάν έχετε αναπνευστικά ή αναπνευστικά προβλήματα (και ιδιαίτερα αν είστε παχύσαρκος), επειδή το Xyrem έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή,
- εάν έχετε ή είχατε στο παρελθόν κατάθλιψη,
- εάν έχετε καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση), προβλήματα από το ήπαρ ή τους νεφρούς, οπότε ίσως χρειαστεί τροποποίηση της δόσης,
- εάν έχετε κάνει στο παρελθόν χρήση απαγορευμένων ουσιών,

- εάν πάσχετε από επιληψία, δε συνιστάται η χρήση του Xyrem,
- εάν πάσχετε από πορφυρία (μία όχι συχνή μεταβολική διαταραχή).

Εάν κάτι από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας, ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Xyrem.

Στη διάρκεια της αγωγής με Xyrem, εάν διαπιστώσετε απώλεια ούρων στην κατάκλιση και ακράτεια (ούρων και κοπράνων), σύγχυση, παραισθήσεις, επεισόδια υπνοβασίας ή μη φυσιολογικές σκέψεις, θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως. Ενώ αυτά τα συμβάματα δεν είναι συχνά, εάν εμφανιστούν είναι συνήθως ήπια – έως μέτριας έντασης.

Εάν είστε ηλικιωμένος(η), ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την κατάστασή σας με προσοχή, για να βεβαιωθεί κατά πόσο το Xyrem έχει τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Το Xyrem διαθέτει γνωστή δυνατότητα εξάρτησης. Περιστατικά εξάρτησης παρατηρήθηκαν μετά την αθέμιτη χρήση του οξυβικού νατρίου.

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Xyrem και κατά τη διάρκεια χρήσης του, ο γιατρός σας, θα σας ρωτήσει εάν είχατε/έχετε εξάρτηση από οποιαδήποτε ουσία.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Xyrem

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, το Xyrem δεν πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με υπνωτικά φάρμακα και φάρμακα που μειώνουν τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (το κεντρικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνει τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό).

Επίσης, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα, τα οποία αυξάνουν τη δραστηριότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος και αντικαταθλιπτικά
- φάρμακα, τα οποία ο οργανισμός τα επεξεργάζεται με παρόμοιο τρόπο (π.χ. βαλπροϊκό, φαινοτοϊνή ή αιθουσουλζιμίδη, τα οποία χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των κρίσεων).
- τοπιραμάτη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της επιληψίας).
- εάν παίρνετε βαλπροϊκό, η ημερήσια δόση του Xyrem θα πρέπει να προσαρμοστεί (βλ. παράγραφο 3) καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αλληλεπιδράσεις.

Το Xyrem με τροφές, ποτά και οινόπνευμα:

Δεν πρέπει να καταναλώνετε οινόπνευμα όταν παίρνετε Xyrem, επειδή το οινόπνευμα ενισχύει τη δράση του φαρμάκου.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Πολύ λίγες γυναίκες πήραν Xyrem, σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης, και λίγες από τις γυναίκες αυτές είχαν αυτόματες αποβολές. Ο κίνδυνος από τη λήψη του Xyrem κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστός, κι επομένως δεν συνιστάται η χρήση του στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες που προσπαθούν να μείνουν έγκυοι. Ενημερώστε το γιατρό σας αν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Ασθενείς που παίρνουν Xyrem δεν πρέπει να θηλάζουν καθώς είναι γνωστό ότι το Xyrem απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Έχουν παρατηρηθεί αλλαγές των μορφών ύπνου σε θηλάζοντα βρέφη, οι μητέρες των οποίων λάμβαναν Xyrem.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Εάν οδηγείται ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανές, το Xyrem θα σας επηρεάσει.

Μην οδηγείτε, μη χειρίζεστε βαριά μηχανήματα και μην επιδίδεστε σε οποιαδήποτε δραστηριότητα που είναι επικίνδυνη ή απαιτεί πνευματική εγρήγορση, για διάστημα 6 τουλάχιστον ωρών μετά τη λήψη Xyrem. Όταν αρχίζετε θεραπεία με Xyrem και ώσπου να βεβαιωθείτε αν το φάρμακο σας προκαλεί υπνηλία την επόμενη μέρα, πρέπει να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε βαριά μηχανήματα ή αναλαμβάνετε όποια άλλη δραστηριότητα που θα μπορούσε να είναι επικίνδυνη ή απαιτεί πλήρη νοητική εγρήγορση.

Το Xyrem περιέχει νάτριο

Χρειάζεται να προσέχετε την ποσότητα αλατιού που προσλαμβάνετε με την τροφή σας, επειδή το Xyrem περιέχει νάτριο (το οποίο είναι συστατικό του μαγειρικού άλατος) το οποίο μπορεί να σας βλάψει, εάν είχατε στο παρελθόν υπέρταση ή κάποια καρδιακή ή νεφρική πάθηση. Εάν κάθε βράδυ παίρνετε δύο δόσεις οξυβικού νατρίου των 2,25 g, προσλαμβάνετε 0,82 g νατρίου ενώ εάν κάθε βράδυ παίρνετε δύο δόσεις οξυβικού νατρίου των 4,5 g, προσλαμβάνετε 1,6 g νατρίου. Ίσως χρειαστεί να μετριάσετε την πρόσληψη αλατιού με την τροφή σας.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ XYREM

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 4,5 g/ημέρα, χορηγούμενη σε δύο ίσες λήψεις των 2,25 g/δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει βαθμιαία τη δόση σας μέχρι το ανώτατο όριο των 9 g/ημέρα χορηγούμενη σε δύο ίσες λήψεις των 4,5 g/δόση.

Παίρνετε το Xyrem από το στόμα δύο φορές κάθε βράδυ. Η πρώτη δόση λαμβάνεται την ώρα της κατάκλισης και η δεύτερη 2,5 με 4 ώρες αργότερα. Ίσως χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε ξυπνητήρι, για να είστε βέβαιοι ότι θα ξυπνήσετε για τη δεύτερη δόση. Η τροφή ελαττώνει την ποσότητα του Xyrem που απορροφάται από τον οργανισμό. Γι' αυτό είναι καλύτερα να παίρνετε το Xyrem σε σταθερές ώρες δύο έως τρεις ώρες έπειτα από ένα γεύμα. Ετοιμάζετε και τις δύο δόσεις πριν πάτε για ύπνο. Λαμβάνετε τις δόσεις εντός 24 ωρών από την παρασκευή.

Εάν μαζί με το Xyrem παίρνετε βαλπροϊκό, η δόση του Xyrem θα προσαρμοστεί από το γιατρό σας. Η συνιστώμενη αρχική δόση του Xyrem, όταν χρησιμοποιείται μαζί με βαλπροϊκό, είναι 3,6 g/ημέρα, χορηγούμενη σε δύο ίσες διαιρούμενες δόσεις των 1,8 g. Η πρώτη δόση λαμβάνεται την ώρα της κατάκλισης και η δεύτερη 2,5 με 4 ώρες αργότερα.

Εάν έχετε νεφρικά προβλήματα, θα πρέπει να εξετάσετε το ενδεχόμενο υιοθέτησης κάποιας διατροφικής σύστασης για τη μείωση της πρόσληψης νατρίου.

Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, η αρχική δόση θα πρέπει να μειωθεί στο μισό. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει σταδιακά τη δόση σας.

E

Οδηγίες για την αραίωση του Xyrem

Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να ετοιμάσετε το Xyrem. Διαβάστε τις οδηγίες με προσοχή και ακολουθήστε τις βήμα προς βήμα.

Για να σας βοηθήσουμε, το κουτί του Xyrem περιλαμβάνει μία φιάλη με φάρμακο, μία δοσιμετρική σύριγγα και δύο δοσιμετρικά κύπελλα με καπάκι, που τα παιδιά δεν μπορούν να αφαιρέσουν.

1. Αφαιρέστε το καπάκι της φιάλης πιέζοντάς το προς τα κάτω ενώ το στρίβετε προς τα αριστερά (αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού). Αφού αφαιρέσετε το καπάκι, τοποθετήστε τη φιάλη όρθια στο τραπέζι. Στο πάνω μέρος του φιάλης υπάρχει ένα πάμα από φύλλο αλουμινίου

καλυμμένο με πλαστικό, το οποίο πρέπει να αφαιρεθεί πριν από τη χρήση της φιάλης για πρώτη φορά. Κρατώντας τη φιάλη σε όρθια θέση εφαρμόστε στο λαιμό της το εξάρτημα πιέζοντάς το. Αυτό θα γίνει την πρώτη φορά που θα ανοίξετε τη φιάλη. Ακολούθως το εξάρτημα θα μείνει πάνω στη φιάλη για όλες τις επόμενες χρήσεις της.

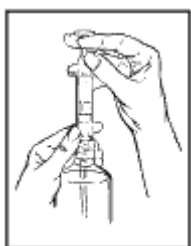
2. Εισάγετε το άκρο της δοσιμετρικής σύριγγας στο κεντρικό στόμιο του εξαρτήματος της φιάλης και πιέστε τη σύριγγα με δύναμη προς τα κάτω (βλέπε Εικόνα 1).



βλέπε Εικόνα 1

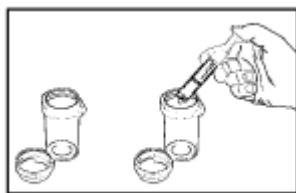
3. Κρατώντας τη φιάλη και τη σύριγγα με το ένα χέρι, αναρροφάτε την ορισμένη δόση τραβώντας το έμβολο της σύριγγας με το άλλο χέρι προς τα επάνω.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Δεν θα μεταγγιστεί υγρό στη σύριγγα παρά μόνο εάν κρατήσετε τη φιάλη σε όρθια θέση (βλέπε Εικόνα 2).



βλέπε Εικόνα 2

4. Αποσυνδέστε τη σύριγγα από το κεντρικό στόμιο του εξαρτήματος της φιάλης. Αδειάστε το φάρμακο από τη σύριγγα σε ένα από τα δοσιμετρικά κύπελλα πιέζοντας το έμβολό της (βλέπε Εικόνα 3). Επαναλάβετε αυτό το βήμα για το δεύτερο δοσιμετρικό κύπελλο. Προσθέστε έπειτα περίπου 60 mL νερό σε κάθε δοσιμετρικό κύπελλο (60 mL είναι περίπου 4 κουταλιές της σούπας).



βλέπε Εικόνα 3

5. Τοποθετείτε σε κάθε δοσιμετρικό κύπελλο το ειδικό καπάκι του στρίβοντάς το προς τα δεξιά (κατά τη φορά των δεικτών του ρολογιού), ώσπου να ακούσετε ένα κλικ, ένδειξη ότι το καπάκι κλείδωσε στη θέση ασφαλείας, που τα παιδιά δεν μπορούν να το αποσφραγίσουν (βλέπε Εικόνα 4). Πλένετε τη σύριγγα με νερό.



βλέπε Εικόνα 4

6. Πριν πάτε για ύπνο, τοποθετείτε τη δεύτερη δόση του φαρμάκου κοντά στο κρεβάτι σας. Ίσως χρειαστεί να βάλετε ξυπνητήρι, για να ξυπνήσετε και να πάρετε τη δεύτερη δόση σας όχι νωρίτερα από 2,5 ώρες και όχι αργότερα από 4 ώρες μετά την πρώτη δόση. Αφαιρείτε το καπάκι από το πρώτο δοσιμετρικό κύπελλο πιέζοντας προς τα κάτω και στρίβοντας το καπάκι προς τα αριστερά (αντίθετα από τη φορά των δεικτών του ρολογιού). Πίνετε όλη την ποσότητα της πρώτης δόσης, κλείνετε το κύπελλο με το καπάκι και αμέσως έπειτα ξαπλώνετε.

7. Όταν ξυπνάτε 2,5 με 4 ώρες αργότερα, αφαιρείτε το καπάκι του δεύτερου δοσιμετρικού κύπελλου, πίνετε όλη την ποσότητα της δεύτερης δόσης και κλείνετε το δεύτερο κύπελλο με το καπάκι, πριν ξαπλώσετε για να συνεχίσετε τον ύπνο σας.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του Xyrem είναι είτε υπερβολικά ισχυρή είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xyrem από την κανονική

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας του Xyrem περιλαμβάνουν διέγερση, σύγχυση, διαταραχή κινήσεων, διαταραχή της αναπνοής, θαμπή όραση, έντονη εφίδρωση, κεφαλαλγία, έμετο, διαταραχή συνείδησης που φθάνει σε κόμα και σπασμούς. Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Xyrem από εκείνη που σας έχουν συστήσει ή εάν πάρετε το φάρμακο κατά λάθος, ζητήστε επειγόντως ιατρική βοήθεια. Πάρτε μαζί σας τη φιάλη του φαρμάκου με την ετικέτα που φέρει τις επίσημες σημάνσεις, έστω και εάν η φιάλη είναι άδεια.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Xyrem

Εάν ξεχάσετε να πάρετε την πρώτη δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε και έπειτα συνεχίστε τη λήψη του φαρμάκου όπως πρώτα. Εάν ξεχάσετε τη δεύτερη δόση, παραλείψτε την και μην ξαναπάρτε Xyrem μέχρι την επόμενη νύχτα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε χρησιμοποιείτε το X

Συνεχίστε τη λήψη του Xyrem για όσο διάστημα το συνιστά ο γιατρός σας. Μπορεί να διαπιστώσετε ότι οι κρίσεις καταπληξίας επανέρχονται με τη διακοπή του φαρμάκου και μπορεί να εμφανίσετε αϋπνία, κεφαλαλγία, άγχος, ζάλη, διαταραχές του ύπνου, υπνηλία, παραισθήσεις και διαταραχές της σκέψης.

Εάν έχετε διακόψει το φάρμακο για περισσότερες από 14 συνεχόμενες ημέρες συμβουλευθείτε το γιατρό σας, επειδή επιβάλλεται η επανέναρξη της θεραπείας να γίνει με χαμηλότερη δόση του φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις παρενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να προσβάλλουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):
ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία

Συχνές (μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 10 άτομα):

Διαταραχές του ύπνου συμπεριλαμβανόμενης της αϋπνίας, θαμπή όραση, αίσθημα παλμών, έμετο, πόνους στο στομάχι, διάρροια, ανορεξία, μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, αδυναμία, ανώμαλα όνειρα, κόπωση, αίσθηση μέθης, παράλυση κατά τον ύπνο, υπνηλία, τρόμο, σύγχυση / αποπροσανατολισμό, εφιάλτες, υπνοβασία, νυχτερινή απώλεια ούρων στην κατάκλιση, εφίδρωση, κατάθλιψη, μυϊκές κράμπες, οίδημα, πτώση, πόνο στις αρθρώσεις, οσφυαλγία, υπερβολική υπνηλία την ημέρα, διαταραχή της ισορροπίας, διαταραχή της προσοχής, διαταραχή της ευαισθησίας, ιδιαίτερα της αφής, μη φυσιολογική αίσθηση κατά την αφή, διαταραχή της γεύσης, καταστολή, άγχος, δυσκολία στον ύπνο μετά από αφύπνιση κατά τη διάρκεια της νύκτας, νευρικότητα, αίσθηση περιδίνησης (ίλιγγος) ακράτεια ούρων, βραχεία αναπνοή, ροχαλητό, ρινική συμφόρηση, εξάνθημα, φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων, φλεγμονή της μύτης και του λαιμού, αυξημένη αρτηριακή πίεση.

Όχι συχνές (μπορεί να προσβάλλουν έως 1 στα 100 άτομα):

Ψύχωση (μια διανοητική διαταραχή, η οποία εμφανίζει παραισθήσεις, ασυνάρτητο λόγο ή αποδιοργάνωση συμπεριφοράς και διέγερση), παράνοια, μη φυσιολογικές σκέψεις, παραισθήσεις, διέγερση, απόπειρα αυτοκτονίας, δυσκολία ύπνου, ανήσυχα πόδια, εξασθένηση της μνήμης, μυόκλωνο (ακούσιες συσπάσεις μυών), ακράτεια κοπράνων υπερευαίσθησία.

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Σπασμούς, μείωση του εύρους και της συχνότητας της αναπνοής, κνίδωση (ουρτικάρια), σκέψεις αυτοκτονίας, σύντομη διακοπή της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, ευφορική συναισθηματική διάθεση, ξηροστομία, πρήξιμο του προσώπου (αγγειοοίδημα), αφυδάτωση, κρίσεις πανικού, μανία / διπολική διαταραχή, παραληρητική ιδέα, τρίξιμο των δοντιών και σφίξιμο των γνάθων, πολλακιουρία / επιτακτική ούρηση (αυξημένη ανάγκη για ούρηση), νυκτουρία (αυξημένη ούρηση τη νύχτα), εμβοές (θόρυβος στα αυτιά, σαν κουδούνισμα ή βουητό), διαταραχή πρόσληψης τροφής σχετιζόμενη με τον ύπνο, απώλεια συνείδησης, αυξημένη όρεξη, ερεθιστικότητα, επιθετικότητα, δυσκινησία (π.χ. μη-φυσιολογικές, ανεξέλεγκτες κινήσεις των άκρων) και σκέψης εκτέλεσης βίαιων πράξεων (και ενάντια άλλων ατόμων), πιτυρίδα και αυξημένη σεξουαλική ορμή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ XYREM

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά τη (ΛΗΞΗ). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Έπειτα από την αραίωση στα δοσιμετρικά κύπελλα το σκεύασμα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες.

Όποια ποσότητα του περιεχομένου της φιάλης Xygem δεν έχει χρησιμοποιηθεί εντός 40 ημερών από την πρώτη αποσφράγιση της πρέπει να καταστραφεί.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιούνται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xygem

- Η δραστική ουσία είναι το οξυβικό νάτριο. Το κάθε mL περιέχει 500 mg οξυβικού νατρίου.
- Τα άλλα συστατικά είναι κεκαθαρωμένο ύδωρ, μηλικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου.

Εμφάνιση του Xygem και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Xygem διατίθεται σε πλαστική φιάλη των 240 mL χρώματος κεχριμπαριού, η οποία περιέχει 180 mL πόσιμο διάλυμα και κλείνει με καπάκι ασφαλείας για παιδιά. Η φιάλη διατίθεται με πόμα από φύλλο αλουμινίου καλυμμένο με πλαστικό που βρίσκεται στο πάνω μέρος της φιάλης, κάτω από το καπάκι. Κάθε συσκευασία περιέχει μία φιάλη, έναν προσαρμογέα φιάλης που χρησιμοποιείται με πίεση (press-in-bottle-adaptor, PIBA), μια πλαστική δοσιμετρική σύριγγα και δύο δοσιμετρικά κύπελλα με πόματα ασφαλείας για τα παιδιά.

Το Xygem είναι ένα διαυγές έως ελαφρά οπαλλίζον διάλυμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Βρυξέλλες, Βέλγιο

Παραγωγός

UCB Pharma Ltd, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Ηνωμένο Βασίλειο.

Πρέπει να έχετε παραλάβει από το γιατρό σας ένα πακέτο πληροφοριών για το Xygem, που περιέχει ένα βιβλιαράκι που σας εξηγεί πώς να παίρνετε το φάρμακο, ένα έντυπο ενημέρωσης του ασθενούς με Συχνές Ερωτήσεις και μία κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1291 80 00

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

UCB Pharma Ltd.
Tel : +44 / (0)1753 534 655

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Παράρτημα IV

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών)
κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την/τις Έκθεση(εις) Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (PSURs) για το οξυβικό νάτριο (από του στόματος χρήση), τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Στη διάρκεια του διαστήματος αναφοράς, αναφέρθηκαν 24 περιπτώσεις (μη σοβαρές) νυκτουρίας σε σύνολο 321 περιπτώσεων (4 βαρείες). Υπήρχαν 8 ιατρικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις αναφοράς νυκτουρίας χρονολογικά συμβατές ή/και με υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή (positive dechallenge) ή/και επιδείνωση μετά από επανέναρξη του φαρμάκου (positive rechallenge). Μεταξύ αυτών, υπήρχαν 6 περιπτώσεις χρονολογικά συμβατές με εύρος από 1 ημέρα έως 30 ημέρες, συμπεριλαμβανομένων 2 εξ αυτών με αναφερόμενη υποχώρηση των συμπτωμάτων μετά από διακοπή.

Βάσει μιας συνολικής αναθεώρησης και αξιολόγησης των δεδομένων ασφαλείας και λαμβάνοντας υπόψη τον αριθμό των περιπτώσεων που κατέδειξαν πιθανή χρονική συσχέτιση με το συμβάν της νυκτουρίας, τη σχετική απο-πρόκληση και επαναπρόκληση με οξυβικό νάτριο και τη πιθανή βιολογική αληθοφάνεια της αυξημένης πρόσληψης υγρών λόγω του περιεχομένου σε άλας και της διούρησης του διαλύματος λόγω του φορτίου άλατος, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ του οξυβικού νατρίου και της εμφάνισης νυκτουρίας δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνεπώς, οι πληροφορίες προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οξυβικό νάτριο (από του στόματος χρήση) θα πρέπει να αναθεωρηθούν ώστε να συμπεριλάβουν τη «νυκτουρία» με συχνότητα μη γνωστή στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και του φυλλαδίου οδηγιών χρήσης.

Συνεπώς, εν όψει των δεδομένων που παρουσιάστηκαν στην αναθεωρημένη PSUR, η PRAC θεωρεί ότι οι μεταβολές στις πληροφορίες προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν οξυβικό νάτριο (από του στόματος χρήση), είναι υποχρεωτικές.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το οξυβικό νάτριο (από του στόματος χρήση), η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του/των φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ων) που περιέχει(ουν) οξυβικό νάτριο (από του στόματος χρήση) είναι ευνοϊκή υπό την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες του προϊόντος υπόκεινται στις προτεινόμενες αλλαγές.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.