

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 500 mg natriumoksibaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Oraaliliuos on kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Narkolepsia-katapleksian hoito aikuisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan ja sitä jatketaan lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta unihäiriöiden hoidosta.

Annostus

Suosittelava aloitusannos on 4,5 g/vrk natriumoksibaattia jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (2,25 g/annos). Annos titrataan tehokkuuden ja siedettävyyden perusteella (ks. kohta 4.4) sopivaksi mutta enintään tasolle 9 g/vrk (jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen 4,5 g/annos) aina lisäten tai vähentäen annosta 1,5 g kerrallaan/vrk (0,75 g/annos). Annosta ei tulisi muuttaa useammin kuin kerran 1–2 viikossa. Annosta 9 g/vrk ei saa ylittää, sillä vakavia oireita voi esiintyä annoksella 18 g/vrk tai sitä suuremmilla annoksilla (ks. kohta 4.4).

4,5 g:n kerta-annoksia ei saa antaa potilaalle, paitsi jos potilaan annos on aikaisemmin titrattu tälle annostasolle.

Jos natriumoksibaattia ja valproaattia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.5), suositellaan natriumoksibaattiannoksen vähentämistä 20 %:lla. Natriumoksibaatin suositeltava aloitusannos samanaikaisessa annossa valproaatin kanssa on 3,6 grammaa/yö suun kautta, jaettuna kahteen yhtä suureen noin 1,8 gramman annokseen. Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava ja annosta muutettava havaintojen mukaan (ks. kohta 4.4).

Xyrem-hoidon lopettaminen

Natriumoksibaattihoidon lopettamiseen liittyviä oireita ei ole arvioitu systemaattisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Jos potilas lopettaa lääkevalmisteen ottamisen useammaksi kuin 14 peräkkäiseksi päiväksi, titraus tulee aloittaa uudelleen pienimmästä annoksesta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäitä potilaita tulee seurata huolellisesti natriumoksiabaattihoidon aikana motoristen ja/tai kognitiivisten toimintojen heikkenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannos tulee puolittaa kaikille maksan vajaatoimintapotilaille, ja potilaan vastetta annoksen muuttamiseen on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kaikkien munuaisten vajaatoimintapotilaiden tulee harkita ruokavalion muuttamista natriumin saannin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Natriumoksiabaatin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Xyrem otetaan suun kautta nukkumaan mentäessä sekä jälleen 2,5–4 tunnin kuluttua. Molemmat Xyrem-annokset suositellaan valmistettavaksi samaan aikaan nukkumaan mentäessä.

Xyrem-liuoksen mukana toimitetaan mittaruisku ja kaksi 90 ml:n annosmittaa, jossa on lapsiturvallinen suljin. Jokainen Xyrem-annos on annosteltava annosmittaan ja laimennettava 60 ml:lla vettä ennen lääkkeen ottamista.

Koska ruoka pienentää natriumoksiabaatin biologista hyötyosuutta merkittävästi, potilaiden tulisi syödä ainakin useita (2–3) tunteja ennen nukkumaan menoa ja ensimmäisen Xyrem-annoksen ottamista.

Potilaiden tulisi aina huomioida, että aterioiden ja lääkkeenoton välinen aika on mahdollisimman sama. Annokset on otettava 24 tunnin kuluessa valmistamisesta tai muussa tapauksessa hävitettävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vakava masennus.

Potilaat, joilla on suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin puutos.

Potilaat, jotka käyttävät opioideja tai barbituraatteja.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Xyrem voi aiheuttaa hengityslamaa.

Hengitys- ja keskushermostolama

Natriumoksiabaatti voi aiheuttaa myös hengityslamaa. Hengityskatkoja ja hengityslamaa on esiintynyt paastoavilla terveillä koehenkilöillä, kun heille on annettu kerta-annoksena 4,5 g (kaksi kertaa suositeltu aloitusannos). Potilailta tulee kysyä keskushermosto- tai hengityslaman merkkien esiintymisestä. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on jokin hengitysteiden sairaus. Suuremman uniapneariskin takia potilaita, joiden painoindeksi on $\geq 40 \text{ kg/m}^2$, on seurattava tarkoin natriumoksiabaattihoidon aikana.

Noin 80 % potilaista, jotka saivat natriumoksiabaattia kliinisissä tutkimuksissa, käyttivät samanaikaisesti keskushermostostimulantteja. Ei tiedetä, vaikuttiko tämä hengitykseen yöllä. Ennen kuin natriumoksiabaattiannosta suurennetaan (ks. kohta 4.2) lääkärin tulee muistaa, että jopa 50 %:lla narkolepsiapotilaista esiintyy uniapneaa.

- *Bentsodiatsepiinit*
Bentsodiatsepiinien ja natriumoksibaatin samanaikainen käyttö voi suurentaa hengityslaman riskiä, joten yhteiskäyttöä on vältettävä.
- *Alkoholi ja keskushermoston toimintaa lamaavat lääkkeet*
Alkoholin tai jonkin keskushermoston toimintaa lamaavan lääkeaineen yhteiskäyttö natriumoksibaatin kanssa voi voimistaa natriumoksibaatin keskushermoston toimintaa lamaavaa vaikutusta ja suurentaa hengityslaman riskiä. Siksi potilaita on varoitettava, ettei alkoholia ja natriumoksibaattia saa käyttää samanaikaisesti.
- *Gammahydroksibutyraatti (GHB) -dehydrogenaasin estäjät*
Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti valproaattia tai jotakin muuta GHB-dehydrogenaasin estäjää, koska farmakokineettisiä ja farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia on havaittu natriumoksibaatin ja valproaatin yhteisannossa (ks. kohta 4.5). Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, on harkittava annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2). Lisäksi potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava tarkoin ja annosta muutettava näiden mukaan.
- *Topiramaatti*
Natriumoksibaatin ja topiramaatin yhteisannon jälkeen on havaittu kliinisesti koomaa ja GHB-pitoisuuden suurenemista plasmassa. Siksi potilasta on varoitettava olemaan käyttämästä topiramaattia yhdessä natriumoksibaatin kanssa (ks. kohta 4.5).

Väärinkäytön riski ja riippuvuus

Natriumoksibaatti eli gammahydroksibutyraatin (GHB) natriumsuola on keskushermostoon lamaavasti vaikuttava aine, johon liittyy hyvin tunnettu väärinkäytön riski. Lääkärin tulee selvittää ennen hoidon aloittamista, onko potilaalla esiintynyt aiemmin lääkkeiden väärinkäyttöä tai onko hänellä taipumusta siihen. Potilaita on seurattava rutiiniluonteisesti, ja jos väärinkäyttöä epäillään, on natriumoksibaattihoido lopetettava.

GHB:n laittoman käytön yhteydessä, kun GHB:tä on otettu usein ja toistuvasti ja annokset ovat olleet terapeuttisia annoksia suurempia (18–250 g/vrk), on raportoitu riippuvuutta. Riippuvuuden kehittymisestä ei ole selkeää näyttöä kun natriumoksibaattia käytetään terapeuttisina annoksina, mutta tätä mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Potilaat, joilla on porfyria

Natriumoksibaattia ei katsota turvalliseksi potilaille, joilla on porfyria, koska sen on osoitettu olevan porfyrogeeninen eläimillä ja *in vitro* -järjestelmissä.

Neuropsykiatriset tapahtumat

Potilailla voi esiintyä sekavuutta natriumoksibaattihoidon aikana. Tällöin potilas on tutkittava huolellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä tulee harkita tapauskohtaisesti. Muita neuropsykiatrisia tapahtumia ovat esim. ahdistuneisuus, psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot ja kiihtymys. Natriumoksibaattihoidon aikana esiintyvät ajatushäiriöt, mukaan lukien ajatukset väkivallanteoista (myös muita kohtaan), ja/tai poikkeava käyttäytyminen vaativat välitöntä ja huolellista arviointia.

Natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvä masennus vaatii välitöntä ja huolellista arviointia. Potilaita, joilla on aiemmin esiintynyt masennusta ja/tai itsemurhayrityksiä, on seurattava erityisen tarkasti natriumoksibaattihoidon aikana kehittyvien masennusoireiden varalta. Xyrem-valmistetta ei saa käyttää potilaille, jolla on vakava masennus (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla esiintyy natriumoksibaattihoidon aikana virtsa- tai ulosteinkontinenssia, lääkäriin tulee harkita tutkimuksia muiden aiheuttajien poissulkemiseksi.

Unissakävelyä on ilmoitettu potilailla, jotka saivat natriumoksibaattia kliinisissä tutkimuksissa. Ei tiedetä, ovatko nämä episodit kokonaan tai osittain todellista unissakävelyä (ei-REM-unen aikana

esiintyvä parasomnia) vai jokin muu spesifinen lääketieteellinen häiriö. Loukkaantumisen tai itselle aiheutetun vahingon riski on pidettävä mielessä, jos potilaalla esiintyy unissakävelyä. Siksi kaikki unissakävelytapaukset on arvioitava perusteellisesti, ja asianmukaisia toimenpiteitä on harkittava.

Natriumin käyttö

Natriumoksiabaattia käyttävät potilaat saavat vuorokaudessa ylimääräisen natriumannoksen, joka vaihtelee 0,82 g:sta (Xyrem-annos 4,5 g/vrk) 1,6 g:aan (Xyrem-annos 9 g/vrk). Ruokavalion muuttamista natriumin saannin vähentämiseksi tulee harkita hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta, hypertensio tai heikentynyt munuaistoiminta (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Natriumoksiabaatin käytöstä iäkkäillä potilailla on hyvin vähän tietoa. Siksi iäkkäitä potilaita tulee seurata huolellisesti natriumoksiabaattihoidon aikana motoristen ja/tai kognitiivisten toimintojen heikkenemisen varalta.

Epilepsiapotilaat

Natriumoksiabaattia saaneilla potilailla on havaittu kouristuskohtauksia. Natriumoksiabaatin turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu epilepsiapotilailla, joten sen antamista näille potilaille ei suositella.

Hoidon lopettamisen vaikutukset ja vieroitusoireet

Natriumoksiabaattihoidon lopettamiseen liittyviä oireita ei ole arvioitu systemaattisesti kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Joillakin potilailla katapleksiakohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksiabaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksiabaatin terapeuttisten annosten käytöstä narkolepsia/katapleksiapotilailla eivät ole antaneet selkeää näyttöä vieroitusoireista, mutta GHB-hoidon lopettamisen jälkeen on havaittu harvoin unettomuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, huimausta, unihäiriöitä, uneliaisuutta, hallusinaatioita ja psykoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natriumoksiabaatin ja alkoholin samanaikainen käyttö saattaa voimistaa natriumoksiabaatin keskushermostoa lamaavaa vaikutusta. Potilaita tulee varoittaa alkoholijuomien ja natriumoksiabaatin samanaikaisesta käytöstä.

Natriumoksiabaattia ei pidä käyttää samanaikaisesti rauhoittavien unilääkkeiden eikä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa.

Rauhoittavat unilääkkeet

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksiabaattia (2,25 g:n kerta-annos), loratsepaamia (2 mg:n kerta-annos) ja tsolpideemitartraattia (5 mg:n kerta-annos). Natriumoksiabaatin (2,25 g) ja loratsepaamin (2 mg) samanaikaisen annon jälkeen havaittiin uneliaisuuden lisääntymistä. Farmakodynaamista yhteisvaikutusta tsolpideemin kanssa ei ole arvioitu. Kun suureen, enintään 9 g/vrk:n natriumoksiabaattiannokseen yhdistetään suuri unilääkeannos (suositellulla annosvälillä), ei voida poissulkea farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joihin liittyy keskushermostolaman ja/tai hengityslaman oireita (ks. kohta 4.3).

Tramadoli

Farmakokineettistä tai farmakodynaamista yhteisvaikutusta ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksiabaattia (2,25 g:n kerta-annos) ja tramadolia (100 mg:n kerta-annos). Kun suureen, enintään 9 g/vrk:n natriumoksiabaattiannokseen yhdistetään suuri opioidiannos (suositellulla annosvälillä), ei voida poissulkea farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia, joihin liittyy keskushermostolaman ja/tai hengityslaman oireita (ks. kohta 4.3).

Masennuslääkkeet

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (2,25 g:n kerta-annos) ja masennuslääkkeisiin kuuluvia protriptyliinihydrokloridia (10 mg:n kerta-annos) ja duloksetiinia (60 mg vakaassa tilassa). Uneliaisuutta lisäävää vaikutusta ei havaittu vertailtaessa pelkän natriumoksibaatin kerta-annoksia (2,25 g) ja natriumoksibaatin (2,25 g) ja duloksetiinin (60 mg vakaassa tilassa) yhdistelmää. Masennuslääkkeitä on käytetty katapleksian hoidossa. Masennuslääkkeiden ja natriumoksibaatin mahdollista additiivista vaikutusta ei voida poissulkea. Haittavaikutukset ovat lisääntyneet, kun natriumoksibaattia ja trisyklisiä masennuslääkkeitä on annettu yhdessä.

Modafiniili

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei todettu lääkeyhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille aikuisille annettiin natriumoksibaattia (4,5 g:n kerta-annos) ja modafiniilia (200 mg:n kerta-annos). Natriumoksibaattia on annettu yhdessä keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa kliinisissä narkolepsiatutkimuksissa noin 80 %:lle potilaista. Tällaisen yhdistelmäkäytön vaikutusta yöaikaiseen hengitykseen ei tunneta.

Omepratsoli

Omepratsolin samanaikaisella käytöllä ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta natriumoksibaatin farmakokinetiikkaan. Natriumoksibaatin annosta ei siis tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään protonipumpun estäjiä.

Ibuprofeeni

Terveille aikuisille tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia natriumoksibaatin ja ibuprofeenin välillä.

Diklofenaakki

Terveille aikuisille tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia natriumoksibaatin ja diklofenaakin välillä. Psykometrisissä testeissä terveiden tutkittavien tarkkaavuus heikkeni vähemmän natriumoksibaatin ja diklofenaakin yhteisannossa kuin pelkkää Xyremiä annettaessa.

GHB-dehydrogenaasin estäjät

GHB-dehydrogenaasi metaboloii natriumoksibaattia, joten yhteiskäyttö tätä entsyymiä stimuloivien tai estävien lääkeaineiden (esim. valproaatin, fenytoiinin, etosuksimidin) kanssa voi aiheuttaa yhteisvaikutusten riskin (ks. kohta 4.4).

Natriumoksibaatin (6 g/vrk) ja valproaatin (1 250 mg/vrk) samanaikainen käyttö suurensi systeemistä altistusta natriumoksibaatille noin 25 % mutta ei muuttanut C_{max} -arvoa merkitsevästi. Mitään vaikutusta valproaatin farmakokinetiikkaan ei havaittu. Farmakodynaamiset vaikutukset, kuten kognitiivisen toiminnan heikkeneminen ja uneliaisuus, lisääntyivät enemmän käytettäessä natriumoksibaattia ja valproaattia samanaikaisesti kuin käytettäessä niitä yksinään. Jos samanaikainen käyttö on perusteltua, potilaan vastetta ja hoidon siedettävyyttä on seurattava ja annosta muutettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2).

Topiramaatti

Farmakodynaamiset ja farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat mahdollisia natriumoksibaatin ja topiramaatin samanaikaisessa käytössä, sillä näitä lääkeaineita samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on havaittu kliinisesti koomaa ja plasman GHB-pitoisuuden suurenemista (ks. kohta 4.4).

In vitro -tutkimukset poolatuilla ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, ettei natriumoksibaatti estä merkitsevässä määrin ihmisen isoentsyymien toimintaa (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu merkkejä teratogeenisuudesta, mutta sikiökuolleisuutta havaittiin tutkimuksissa sekä rotilla että kaneilla (ks. kohta 5.3).

Natriumoksibaatille on altistunut ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana vain pieni määrä naisia, mutta tiedot näistä tapauksista osoittavat, että keskenmenon riski voi olla suurentunut. Toistaiseksi saatavilla ei ole muita merkityksellisiä epidemiologisia tuloksia. Toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen ajalta on rajallisesti tietoa raskaana olevista potilaista. Näissä tapauksissa ei ole havaittu natriumoksibaatin aiheuttamia epämuodostumia tai toksisuutta sikiöllä/vastasyntyneellä.

Natriumoksibaatin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Natriumoksibaatti ja/tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Hoitoa saaneiden äitien rintaruokkimilla imeväisillä on havaittu unirytmien muutoksia, jotka saattavat olla yhteneväisiä natriumoksibaatin hermostovaikutusten kanssa. Natriumoksibaattia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Kliinistä tutkimustietoa natriumoksibaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole. Tutkimuksissa, joissa uros- ja naarasrottien saama GHB-annos oli enintään 1 000 mg/kg/vrk, ei saatu näyttöä haitallisesta vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Natriumoksibaatilla on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaiden ei tule tehdä toimia, jotka vaativat huomattavaa henkistä valppautta tai motorista koordinaatiota (esim. koneiden käyttö tai autolla ajaminen) vähintään 6 tuntiin natriumoksibaatin ottamisen jälkeen.

Kun potilas aloittaa natriumoksibaattihoidon, hänen tulee noudattaa äärimmäistä varovaisuutta ajaessaan autoa, käyttäessään raskaita koneita tai tehdessään mitä tahansa toimia, jotka voivat olla vaarallisia tai vaativat huomattavaa henkistä valppautta, kunnes hän tietää, vaikuttaako lääke häneen vielä seuraavana päivänäkin.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyy 10–20 %:lla potilaista, ovat huimaus, pahoinvointi ja päänsärky. Vakavimmat haittavaikutukset ovat itsemurhayritys, psykoosi, hengityslama ja kouristus.

Natriumoksibaatin turvallisuus ja teho narkolepsiaoireiden hoidossa on osoitettu neljässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimuspotilailla oli narkolepsiaan liittyvä katapleksia, lukuun ottamatta yhtä tutkimusta, jossa katapleksia ei ollut mukaanottokriteeri. Natriumoksibaatin käyttöaihetta fibromyalgiassa on arvioitu kahdessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä toisen vaiheen lumekontrolloidussa ja rinnakkaisryhmin toteutetussa kaksoissokkoutetutkimuksessa. Lisäksi ibuprofeenia, diklofenaakkia ja valproaattia on tutkittu terveillä tutkittavilla satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloidussa ja ristikkäisasetelmin toteutetuissa lääkelääkeyhteisvaikutustutkimuksissa. Näiden tuloksista on yhteenveto kohdassa 4.5.

Kliinisten tutkimusten aikana ilmoitettujen haittavaikutusten lisäksi on ilmoitettu haittavaikutuksia valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Tällaisten haittavaikutusten esiintymistiheyttä hoidettavassa potilasryhmässä ei voida aina arvioida luotettavasti.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmittäin.

Esiintymisarvio: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Yleiset: nenän ja nielun tulehdus, sivuontelotulehdus

Immuunijärjestelmä

Melko harvinaiset: yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen

Tuntematon: dehydraatio, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: masennus, katapleksia, ahdistuneisuus, epänormaali unet, sekavuustila, desorientaatio, painajaiset, unissakävely, inihäiriöt, unettomuus, keskiyön unettomuus, hermostuneisuus

Melko harvinaiset: itsemurhayritykset, psykoosi, vainoharhaisuus, hallusinaatiot, epänormaali ajatukset, agitaatio, nukahtamisvaikeudet

Tuntematon: itsemurha-ajatukset, murha-ajatukset, aggressiivisuus, euforinen mieliala, uneen liittyvä syömishäiriö, paniikkikohtaus, mania / kaksisuuntainen mielialahäiriö, harhaluulo, bruksismi, ärtyneisyys ja libidon voimistuminen

Hermosto

Hyvin yleiset: huimaus, päänsärky

Yleiset: unihalvaus, uneliaisuus, vapina, tasapainohäiriö, keskittymisvaikeudet, tuntoaistin epäherkkyys, tuntoharhat, väsymys, makuhäiriö

Melko harvinaiset: myoklonus, muistinmenetys, levottomat jalat -oireyhtymä

Tuntematon: kouristukset, tajunnanmenetys, dyskinesia

Silmät

Yleiset: näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: kierto huimaus

Tuntematon: korvien soiminen

Sydän

Yleiset: sydämentykytys

Verisuonisto

Yleiset: hypertensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: hengenahdistus, kuorsaus, nenän tukkoisuus

Tuntematon: hengityslama, uniapnea

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: pahoinvointi (pahoinvointia esiintyy enemmän naisilla kuin mieheillä)

Yleiset: oksentelu, ripuli, ylävatsakipu

Melko harvinaiset: ulosteinkontinenssi

Tuntematon: suun kuivuuks

Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: liihakikoilu, ihottuma

Tuntematon: nokkosihottuma, angioedeema, seborrea

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: nivelsärky, lihasnykäykset, selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: yökastelu, virtsankarkailu

Tuntematon: pollakisuria / virtsaamispakko, yövirtsaus

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: voimattomuus, väsymys, päihtynyt olo, perifeerinen edeema

Tutkimukset

Yleiset: verenpaineen nousu, laihtuminen

Vammat ja myrkytykset

Yleiset: kaatuminen

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Joillakin potilailla katapleksiaukohtauksia voi esiintyä tiheämmin natriumoksibaattihoidon lopettamisen jälkeen, mutta tämä voi johtua myös taudin normaalista vaihtelusta. Kliinisistä tutkimuksista saadut kokemukset natriumoksibaatin terapeuttisten annosten käytöstä narkolepsia/katapleksiapotilailla eivät ole antaneet selkeää näyttöä vieroitusoireista, mutta GHB-hoidon lopettamisen jälkeen on havaittu harvoin haittavaikutuksia, kuten unettomuutta, päänsärkyä, ahdistuneisuutta, huimausta, unihäiriöitä, uneliaisuutta, hallusinaatioita ja psykoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Natriumoksibaatin yliannostuksen merkeistä ja oireista on vähän tietoa. Useimmat tiedot on saatu gammahydroksibutyraatin (GHB) laittomasta käytöstä. Natriumoksibaatti on GHB:n natriumsuola. Terapeuttisen annosalueen ulkopuolella on havaittu vieroitusoireisiin liittyviä tapahtumia.

Oireet

Potilailla on esiintynyt eriasteista tajunnan tason laskua, joka voi vaihdella nopeasti sekavasta, kiihtyneestä ja aggressiivisesta tilasta ataksiaan ja koomaan. Oksentelua (myös tajunnan tason laskun yhteydessä), voimakasta hikoilua, päänsärkyä ja psykomotoristen toimintojen heikkenemistä voi esiintyä. Näön hämärtymistä on ilmoitettu. Syvenevää koomaa on havaittu suuremmilla annoksilla. Myoklonusta ja toonis-kloonisia kohtauksia on ilmoitettu. Hengitystiheyden ja hengityksen syvyyden heikkenemistä sekä hengenvaarallista, intubaatiota ja ventilaatiota vaativaa hengityslamaa on ilmoitettu. Cheyne-Stokesin hengitystä ja apneaa on havaittu. Bradykardiaa ja hypotermiaa voi esiintyä tajuttomuuden ja lihasten hypotonian yhteydessä, mutta jännerefleksit pysyvät ennallaan. Atropiinin anto laskimoon on tehonnut bradykardiaan.

Hoito

Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos potilaan epäilleen ottaneen muitakin lääkkeitä. Tajunnan tason laskun yhteydessä voi esiintyä oksentelua, joten potilaan asettaminen asianmukaiseen asentoon (vasemmalle kyljelleen) ja ilmatien varmistaminen intuboimalla voi olla tarpeen. Syvässä tajuttomuuden tilassa olevilla potilailla ei välttämättä ole nieluheijastetta, mutta tajuttomatkin potilaat saattavat vastustaa intubaatiota, joten nopeaa induktiota ilman sedaatiota tulee harkita.

Flumatseniili ei poista natriumoksibaatin keskushermostoa lamaavia vaikutuksia. Naloksonin käytöstä GHB:n yliannostuksessa ei ole riittävästi tietoa, jotta sitä voitaisiin suositella. Hemodialyysia ja muita kehonulkoisia lääkkeenpoistomenetelmiä ei ole tutkittu natriumoksibaatin yliannostuksen yhteydessä. Näitä keinoja ei kuitenkaan suositella natriumoksibaatin nopean metaboloitumisen takia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet; ATC-koodi: N07XX04

Natriumoksibaatti on keskushermostoa lamaava aine, joka vähentää poikkeavaa päiväväsymystä ja katapleksiaa narkolepsiapotilailla sekä muuttaa unen rakennetta vähentämällä katkonaista yöunta. Natriumoksibaatin tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta natriumoksibaatin katsotaan edistävän syvää unta (delta-aktiiviteetti) ja vakaannuttavan yöunta. Ennen yöunta otettuna natriumoksibaatti lisää vaiheen 3 ja vaiheen 4 unta ja univiivettä sekä vähentää REM-vaiheiden (SOREMP) frekvenssiä. Vaikutukseen voi osallistua myös muita toistaiseksi tuntemattomia mekanismeja.

Kliinisiä tutkimuksia koskevan tietokannan mukaan yli 80 % potilaista käytti samanaikaisesti stimulantteja.

Natriumoksibaatin tehokkuus narkolepsiaoireiden hoidossa on osoitettu neljässä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 1, 2, 3 ja 4) narkolepsiapotilailla, joilla esiintyy katapleksiaa (ainoastaan tutkimuksessa 2 katapleksia ei ollut mukaanottokriteeri). Stimulanttien samanaikainen käyttö oli sallittua kaikissa tutkimuksissa (paitsi tutkimuksen 2 aktiivihoidovaiheessa); masennuslääkkeiden käyttö lopetettiin ennen aktiivihoidoa kaikissa muissa tutkimuksissa paitsi tutkimuksessa 2. Jokaisessa tutkimuksessa päivittäinen annos jaettiin kahteen yhtä suureen osaan annokseen. Ensimmäinen annos otettiin joka ilta nukkumaan mentäessä ja toinen annos otettiin 2,5–4 tuntia myöhemmin.

Taulukko 1 Tiivistelmä kliinisistä tutkimuksista, joissa natriumoksibaattia on käytetty narkolepsian hoitoon

Tutkimus	Primaarinen teho	N	Sekundaarinen teho	Kesto	Aktiivihoido ja annos (g/d)
Tutkimus 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Unen rakenne/ Katapleksia/Naps/FOSQ	8 viikkoa	Xyrem 4,5–9
Tutkimus 2	EDS (MWT)	231	Unen rakenne/ESS/ CGIc/Naps	8 viikkoa	Xyrem 6–9 Modafiniili 200–600 mg
Tutkimus 3	Katapleksia	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 viikkoa	Xyrem 3–9
Tutkimus 4	Katapleksia	55	Ei mitään	4 viikkoa	Xyrem 3–9

EDS (Excessive daytime sleepiness) = poikkeava päiväväsytys (uneliaisuus)

ESS (Epworth Sleepiness Scale) = Epworthin uneliaisuusasteikko

MWT (Maintenance of Wakefulness Test) = hereillä pysymistesti

Naps (Number of inadvertent daytime naps) = tahattomien päivänukahtelujen lukumäärä

CGIc (Clinical Global Impression of Change) = CGI-asteikon muutos
 FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire) = FOSQ-kyselyn tulos

Tutkimukseen 1 osallistui 246 narkolepsiapotilasta ja siihen sisältyi yhden viikon ylöspäin titraus jakso. Tehon ensisijaisina mittoina olivat muutos poikkeavassa päiväväsyyksessä mitattuna Epworthin uneliaisuusasteikolla ja muutos potilaan narkolepsiaoireiden vaikea-asteisuudessa, jonka tutkija arvioi CGI-asteikon muutoksen avulla.

Taulukko 2 Yhteenveto Epworthin uneliaisuusasteikosta tutkimuksessa 1

Epworthin uneliaisuusasteikko (vaihteluväli 0–24)				
Annosryhmä [g/d (n)]	Lähtöarvo	Loppuarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Lumelääke (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

Taulukko 3 Yhteenveto CGI-asteikon muutoksesta tutkimuksessa 1

CGI-asteikon muutos		
Annosryhmä [g/d (n)]	Hoitoon reagoivat* N (%)	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
Lumelääke (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

* CGIc:n tulokset analysoitiin määrittämällä hoitoon reagoiviksi ne potilaat, jotka parantuivat hyvin paljon tai paljon.

Tutkimuksessa 2 verrattiin suun kautta annettua natriumoksiabaatin, modafiniilin ja natriumoksiabaatin + modafiniilin tehoa lumelääkkeeseen poikkeavan päiväväsyyksen hoidossa narkolepsiassa. 8 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun ajanjakson aikana potilaat ottivat modafiniiliä vakiintuneilla annoksillaan tai vastaavan määrän lumelääkettä. Natriumoksiabaatin ja vastaavasti lumelääkkeen annos oli 6 g/päivä ensimmäisten 4 viikon ajan ja annos nostettiin 9 g/päivässä jäljellä oleviksi 4 viikoksi. Tehon ensisijainen mitta oli poikkeava päiväväsytys mitattuna objektiivisella vasteella hereillä pysymistestissä.

Taulukko 4 Yhteenveto hereillä pysymistestistä tutkimuksessa 2

TUTKIMUS 2				
Annosryhmä	Lähtöarvo	Loppuarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Loppuarvo verrattuna lumelääkkeeseen
Lumelääke (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natriumoksiabaatti (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafiniili (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natriumoksiabaatti + modafiniili (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

Tutkimukseen 3 osallistui 136 narkolepsiapotilasta, joilla oli keskivaikea tai vaikea katapleksia (mediaani 21 katapleksia kohtausta viikossa) lähtötilanteessa. Ensisijainen tehon mitta tässä tutkimuksessa oli katapleksia kohtausten esiintymistiheys.

Taulukko 5 Yhteenveto tutkimuksen 3 lopputuloksista

Annostus	Tutkimushenkilöiden lukumäärä	Katapleksia kohtaukset		
Tutkimus 3		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
		Mediaani kohtauksia/viikko		
Lumelääke	33	20,5	-4	-
3,0 g/päivä	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/päivä	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/päivä	33	23,5	-16	0,0008

Tutkimukseen 4 osallistui 55 narkolepsiapotilasta, jotka olivat ottaneet avoimesti merkittävä natriumoksibaattia 7–44 kuukautta. Potilaat randomisoitiin jatkamaan hoitoa vakaalla annoksella natriumoksibaattia tai lumelääkettä. Tutkimus 4 suunniteltiin nimenomaan arvioimaan natriumoksibaatin tehon jatkuvuutta pitkäaikaisen käytön jälkeen. Tehon ensisijainen mitta tässä tutkimuksessa oli katapleksia kohtausten esiintymistiheys.

Taulukko 6 Yhteenveto tutkimuksen 4 lopputuloksista

Hoitoryhmä	Tutkimushenkilöiden lukumäärä	Katapleksia kohtaukset		
Tutkimus 4		Lähtöarvo	Keskimääräinen muutos lähtöarvosta	Muutos lähtöarvosta verrattuna lumelääkkeeseen (p-arvo)
		Mediaani kohtauksia / kaksi viikkoa		
Lumelääke	29	4,0	21,0	-
Natriumoksibaatti	26	1,9	0	p < 0,001

Tutkimuksessa 4 vaste oli numeerisesti samanlainen potilaille, joita hoidettiin annoksilla 6–9 g/päivä, mutta vaikutusta ei havaittu potilaille, joita hoidettiin alle 6 g päivässä annoksilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Rasvapitoinen ruoka hidastaa ja heikentää imeytymistä. Natriumoksibaatti eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla, ja sen puoliintumisaika on 0,5–1 tuntia. Natriumoksibaatin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen, ja aikaan verrattuna AUC-arvo suurenee 3,8-kertaiseksi kun annos suurenee 4,5 g:sta 9 g:aan. Toistuva annostelu ei muuta farmakokinetiikkaa.

Imeytyminen

Suun kautta otettu natriumoksibaatti imeytyy nopeasti, ja sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 88 %. Keskimääräiset huippupitoisuudet plasmassa (1. ja 2. huippupitoisuus) olivat 78 ja 142 mikrog/ml, kun 9 g:n vuorokausiannos jaettiin kahteen yhtä suureen annokseen ja annettiin neljän tunnin välein. Plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen keskimäärin kulunut aika (t_{max}) oli kahdeksassa farmakokineettisessä tutkimuksessa 0,5–2 tuntia. Annosta suurennettaessa suun kautta

otetun natriumoksibaatin pitoisuudet plasmassa nousevat enemmän kuin suhteessa annokseen. Yli 4,5 g:n kerta-annoksia ei ole tutkittu. Natriumoksibaatin anto heti rasvapitoisen aterian jälkeen hidasti imeytymistä (keskimääräinen t_{max} suureni 0,75 tunnista 2,0 tuntiin) ja pienensi huippupitoisuutta plasmassa (C_{max}) keskimäärin 58 % sekä systeemistä altistusta (AUC) 37 %.

Jakautuminen

Natriumoksibaatti on hydrofiilinen yhdiste, jonka näennäinen jakautumistilavuus on keskimäärin 190–384 ml/kg. Kun natriumoksibaatin pitoisuus on 3–300 mikrog/ml, alle 1 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Eläintutkimusten perusteella natriumoksibaatti eliminoituu lähinnä metaboloitumalla. Trikarboksyylihappokierron (Krebsin kierto) ja toissijaisesti beeta-oksidaation kautta muodostuu hiilidioksidia ja vettä. Pääasialliseen reittiin kuuluu sytosolinen NADP⁺-entsyymi GHB-dehydrogenaasi, joka katalysoi natriumoksibaatin konversiota suksinaattisemialdehydiksi, joka biotransformoituu meripihkahapoksi suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin vaikutuksesta. Meripihkahappo käy läpi Krebsin kierron, jossa se metaboloituu hiilidioksidiksi ja vedeksi. Toinen mitokondrion oksidoreduktaasientsyymi, transhydrogenaasi, katalysoi myös suksinaattisemialdehydin muodostusta alfa-ketoglutaratiin läsnä ollessa. Vaihtoehtoinen biotransformaatioreitti on beeta-oksidaatio 3,4-dihydroksibutyraatin vaikutuksesta asetyyli-CoA:ksi, joka käy myös läpi sitruunahappokierron ja muuttuu hiilidioksidiksi ja vedeksi. Aktiivisia metaboliitteja ei ole todettu.

In vitro -tutkimukset poolatuilla ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, ettei natriumoksibaatti estä merkitsevässä määrin ihmisen isoentsyymien CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n, CYP2E1:n eikä CYP3A:n toimintaa pitoisuuteen 3 mM (378 mikrog/ml) asti. Nämä pitoisuudet ovat huomattavasti suurempia kuin terapeuttisilla annoksilla saavutettavat pitoisuudet.

Eliminaatio

Natriumoksibaatin puhdistuma koostuu lähes täysin biotransformaatiosta hiilidioksidiksi, joka eliminoituu hengitysilman kautta. Virtsassa on keskimäärin alle 5 % muuttumattomassa muodossa olevaa lääkeainetta 6–8 tuntia annostelun jälkeen. Erittyminen ulosteeseen on hyvin vähäistä.

lääkkäät potilaat

Pienellä joukolla yli 65-vuotiaita potilaita natriumoksibaatin farmakokinetiikka oli sama kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Natriumoksibaatin farmakokinetiikkaa alle 18-vuotiailla lapsipotilailla ei ole tutkittu.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten rooli natriumoksibaatin erittymisessä ei ole tärkeä, joten munuaisten toimintahäiriöpotilailla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Munuaisten toiminnalla ei oletettavasti ole vaikutusta natriumoksibaatin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Natriumoksibaatti käy läpi merkittävän presysteemisen metabolian (ensikierron metabolian maksassa). Suun kautta annetun 25 mg/kg:n kerta-annoksen jälkeen AUC-arvot olivat kirroosipotilailla kaksi kertaa suuremmat. Näennäinen oraalinen puhdistuma väheni terveiden aikuisten 9,1 ml/min/kg:sta tasolle 4,5 ml/min/kg luokan A potilailla (ei askitesta) ja tasolle 4,1 ml/min/kg luokan C potilailla (askites). Eliminaation puoliintumisaika oli luokan C ja luokan A maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla merkittävästi pidempi kuin verrokeilla ($t_{1/2}$ keskimäärin 59 min ja 32 min vs. 22 min). Natriumoksibaatin aloitusannos on puolitettava kaikilla potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, ja vastetta annoslisäyksiin on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.2).

Rotu

Rodun vaikutusta natriumoksiabaatin metaboliaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Natriumoksiabaatin jatkuva anto rotille (90 päivää ja 26 viikkoa) ja koirille (52 viikkoa) ei vaikuttanut merkittävästi niiden kliiniseen kemiaan eikä makro- ja mikropatologiaan. Kliiniset havainnot hoidon vaikutuksista liittyivät pääasiassa sedaatioon, vähentyneeseen ruoan kulutukseen ja sekundaarisiin muutoksiin ruumiinpainossa, painonnousussa ja elinten painoissa. Suurin haitaton annos (NOEL) oli rotalla ja koiralla alhaisempi (~ 50 %) kuin ihmisillä. Natriumoksiabaatti ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa.

Gammabutyrolaktonia (GBL), joka on GHB:n aihiolääke, testattiin vastaavilla altistumistasoilla kuin ihmisellä odotettu (1,21–1,64 kertaa). NTP luokitteli sen ei-karsinogeeniseksi rotilla ja mahdollisesti karsinogeeniseksi hiirillä johtuen feokromosytoomien määrän pienestä noususta. Tätä oli kyllä vaikea tulkita, koska kuolleisuus oli korkea suurta annosta saaneessa ryhmässä. Rotalla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu natriumoksiabaatista johtuvia kasvaimia.

GHB:llä ei ollut vaikutusta rottien paritteluun, hedelmällisyyteen tai siemennesteen ominaisuuksiin eikä se ollut alkio- tai sikiötoksinen, kun GHB:n annos oli jopa 1 000 mg/kg/vrk (1,64 kertaa ihmisten altistumistaso laskettuna ei-raskaana olevilla eläimillä). Korkeaa annosta saaneilla eläimillä perinataalikuolleisuus kasvoi ja poikasten keskipaino pieneni imetysaikana. Näitä vaikutuksia kehittymiseen ei pystytty yhdistämään toksisuuteen äidille. Kaneilla havaittiin lievää sikiötoksisuutta.

Läketutkimukset osoittavat, että GHB saa aikaan ainutlaatuisen ja tunnusmerkillisen stimulaation, joka tietyllä tapaa on samanlainen kuin alkoholin, morfiinin ja tiettyjen GABA:n kaltaisten lääkeaineiden aiheuttama. Rotilla, hiirillä ja apinoilla tehtyjen itseannostelututkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Kuitenkin toleranssi GHB:lle sekä ristitoleranssi alkoholille ja baklofeenille on selvästi osoitettu jyrsijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Omenahappo (pH:n säätämiseen)
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

5 vuotta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 40 vuorokautta.

Kun valmiste on laimennettu annosmittoihin, se on käytettävä 24 tunnin sisällä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko sekä erityistarvikkeet

180 ml liuosta meripihkanvärisessä soikeassa PET-pullossa, jossa on muovi/foliosinetti ja lapsiturvallinen suljin. Suljin koostuu HDPE:stä/polypropyleenistä ja pahvitiivisteestä.

Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, pulloon painettavan adapterin, asteikolla varustetun mittaruiskun (polypropyleeniruisku), kaksi polypropyleeniannosmittaa ja kaksi lapsiturvallista HDPE-kierresuljinta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/05/312/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. lokakuuta 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08. syyskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

UCB Pharma Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3WE
Iso-Britannia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy ehto ja rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty–riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan on kehitettävä Xyremille koulutusohjelma, jolla varmistetaan, että Xyrem-valmistetta mahdollisesti määräävät lääkärit tuntevat Xyremen annostuksen ja tärkeät riskit. Tässä kattavassa ohjelmassa on neljä osaa:

- Xyrem-hoidon tarkistuslista lääkkeen määrääjälle (eli hoidon aloituslomakkeet): muistuttaa lääkäriä tarkistamaan vasta-aiheet, varoitukset ja varotoimet valmisteyhteenvedosta. Listassa painotetaan erityisesti, että Xyrem voi aiheuttaa keskushermostolamaa ja hengityslamaa, alkoholi saattaa voimistaa keskushermostolamaa ja että Xyremen käyttöön liittyy väärinkäytön riski.

- Usein kysytyt kysymykset -opas Xyrem-valmistetta käyttävälle potilaalle (annetaan potilaalle): vastaa joihinkin kysymyksiin, joita potilaalle saattaa herätä Xyrem-valmisteen ottamisesta.
- Kuinka Xyrem-valmistetta käytetään -esite (annetaan potilaalle): antaa potilaalle tietoa Xyremen käytöstä.
- Potilaskortti (annetaan potilaalle): muistuttaa potilasta, lääkäriä ja/tai apteekkihenkilökuntaa Xyremen käyttöön liittyvistä tärkeistä turvallisuustiedoista.

Myyntiluvan haltija on luonut valvotun lääkejakeluohjelman, joka tehostaa jo olemassa olevia Xyremen valvontatoimia. Ohjelman avulla saavutetaan haluttu narkolepsiapotilaiden joukko samalla kun minimoidaan riski Xyremen ohjautumisesta henkilöille, jotka haluavat sitä väärinkäyttää.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Ulkopakkaus ja pullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos
natriumoksibaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml liuosta sisältää natriumoksibaattia 500 mg

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

180 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Käytettävä 40 vuorokauden kuluessa avaamisesta.
Annosmittaan laimennettu valmiste on käytettävä 24 tunnin kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
BE-1070 Bryssel
Belgia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/312/001

13. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xyrem 500 mg/ml (vain ulkopakkaus)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Seuraava sanoitus on laitettava tähän kohtaan harmaalla korostettuna:
<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Xyrem 500 mg/ml oraaliliuos natriumoksaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xyrem on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xyrem-valmistetta
3. Miten Xyrem-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xyrem-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xyrem on ja mihin sitä käytetään

Xyremen vaikuttava aine on natriumoksaatti. Xyrem vakaannuttaa yöunta, mutta sen tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta.

Xyrem-valmistetta käytetään narkolepsia-katapleksian hoitoon aikuisilla.

Narkolepsia on unihäiriö, johon voi liittyä nukahtelua päiväsaikaan, katapleksiaa, unihalvausta, hallusinaatioita ja huonoa unta. Katapleksia tarkoittaa äkillisen tunnereaktion (esim. raivo, pelko, ilo, nauru tai yllättyminen) aiheuttamaa äkillistä lihasheikkoutta tai halvausta, johon ei liity tajunnanmenetystä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xyrem-valmistetta

Älä käytä Xyrem-valmistetta

- jos olet allerginen natriumoksaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on suksinaattisemialdehydidehydrogenaasin puutos (harvinainen aineenvaihduntasairaus)
- jos sinulla on vakava masennus
- jos käytät opioideja tai barbituraatteja.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Xyremiä

- jos sinulla on hengitys- tai keuhko-ongelmia (erityisesti jos olet ylipainoinen), koska Xyrem voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- jos sinulla on tai on aiemmin ollut masennusta
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta, korkea verenpaine (hypertensio) tai maksa- tai munuaisongelmia, sillä annosta on tällöin ehkä muutettava
- jos olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä väärin
- jos sinulla on epilepsia, koska Xyrem-valmisteen käyttöä ei suositella epilepsiaa sairastaville

- jos sinulla on porfyria (harvinainen aineenvaihduntasairaus).

Jos jokin näistä seikoista koskee sinua, kerro siitä lääkärillesi ennen Xyrem-valmisteen käyttämistä.

Jos sinulla esiintyy Xyrem-hoidon aikana yökastelua ja virtsa- tai ulosteinkontinenssia, sekavuutta, aistiharhoja, unissakävelyä tai epänormaaleja ajatuksia, kerro siitä lääkärillesi välittömästi. Nämä vaikutukset ovat melko harvinaisia ja esiintyessään yleensä lieviä tai keskivaikeita.

Jos olet iäkäs, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti tarkistaakseen, vaikuttaako Xyrem sinuun toivotulla tavalla.

Xyrem-valmisteen käyttöön liittyy tunnetusti väärinkäytön riski. Riippuvuutta on ilmennyt natriumoksibaatin laittoman käytön yhteydessä.

Lääkäri tulee kysymään sinulta, oletko joskus väärinkäyttänyt lääkkeitä ennen Xyrem-hoidon aloittamista tai sen aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Xyrem

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Xyrem-valmistetta ei etenkään saa käyttää samanaikaisesti unilääkkeiden ja keskushermoston toimintaa lamaavien lääkeaineiden kanssa (keskushermosto koostuu aivoista ja selkäytimestä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle myös, jos käytät jotakin seuraavanlaisista lääkkeitä:

- keskushermoston toimintaa kiihdyttävät lääkeaineet ja masennuslääkkeet
- lääkeaineet, joita elimistö saattaa käsitellä samalla tavalla (esim. valproaatti, fenytoiini tai etosuksimidi, joita käytetään kouristuskohtausten hoitoon)
- topiramaatti (käytetään epilepsian hoitoon)
- Jos käytät parhaillaan valproaattia, päivittäistä Xyrem-annostasi on muutettava (ks. kohta 3), koska samanaikainen käyttö voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia.

Xyrem ruoan, juoman ja alkoholin kanssa

Älä käytä alkoholia Xyrem-hoidon aikana, sillä alkoholi saattaa voimistaa Xyrem-valmisteen vaikutusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Vain pieni joukko naispotilaita on ottanut Xyrem-valmistetta raskausaikana, ja jotkut heistä ovat saaneet keskenmenon. Xyrem-valmisteen raskaudenaikaisen käytön riskejä ei tunneta, ja siksi sen käyttöä raskaana oleville naisille tai raskautta yrittäville ei suositella.

Xyrem-hoidon aikana ei pidä imettää, koska Xyrem-valmisteen tiedetään erittyvän rintamaitoon. Hoitoa saaneiden äitien rintaruokkimilla imeväisillä on havaittu unirytmien muutoksia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Xyrem vaikuttaa ajokykyyn sekä työkalujen ja koneiden käyttökyykyyn. Vältä autolla ajamista, raskaiden koneiden käyttöä sekä vaarallisten tai tarkkaavaisuutta vaativien toimien tekemistä vähintään 6 tunnin ajan Xyrem-annoksen ottamisen jälkeen. Kun aloitat Xyrem-hoidon, sinun on oltava erittäin varovainen ajaessasi autoa, käyttäessäsi raskaita koneita ja tehdessäsi vaarallisia tai tarkkaavaisuutta vaativia toimia, kunnes tiedät, tekeekö lääke sinut uneliaaksi seuraavana päivänä.

Xyrem sisältää natriumia

Sinun on tarkkailtava suolankäyttöäsi, sillä Xyrem sisältää natriumia (ruokasuolan aineosa), joka saattaa vaikuttaa sinuun, jos sinulla on aiemmin ollut korkea verenpaine tai sydän- tai munuaisvaivoja. Jos otat kaksi 2,25 gramman natriumoksiabaattiannosta joka ilta, saat niistä natriumia 0,82 grammaa. Jos otat kaksi 4,5 gramman natriumoksiabaattiannosta joka ilta, saat niistä natriumia 1,6 grammaa. Sinun on ehkä rajoitettava suolansaantiasi.

3. Miten Xyrem-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelut aloitusannos on 4,5 g/vrk jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (2,25 g/annos). Lääkäri saattaa suurentaa annosta vähitellen enintään tasolle 9 g/vrk jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen (4,5 g/annos).

Xyrem otetaan suun kautta kahdesti joka ilta. Ota ensimmäinen annos mennessäsi nukkumaan ja toinen annos 2,5–4 tuntia myöhemmin. Sinun on ehkä pantava herätyskello soimaan varmistaaksesi, että heräät ottamaan toisen annoksen. Ruoka vähentää elimistöön imeytyvää lääkemäärää. Siksi Xyrem tulisi ottaa tietyn ajan, 2–3 tunnin kuluttua ateriasta. Valmista molemmat annokset ennen nukkumaan menoa. Ota annokset 24 tunnin kuluessa niiden valmistamisesta.

Jos käytät valproaattia yhdessä Xyremen kanssa, lääkäri muuttaa Xyrem-annostasi. Xyremen suositeltu aloitusannos yhteiskäytössä valproaatin kanssa on 3,6 g/vrk jaettuna kahteen yhtä suureen 1,8 gramman annokseen. Ota ensimmäinen annos nukkumaan mennessäsi ja toinen annos 2,5–4 tunnin kuluttua.

Jos sinulla on munuaisvaivoja, harkitse natriuminsaannin vähentämistä ruokavaliossasi suosituksen mukaan.

Jos sinulla on maksavaivoja, aloitusannos on puolitettava. Lääkäri voi suurentaa annostasi vähitellen.

Xyrem-valmisteen laimentaminen

Seuraavassa neuvotaan, miten Xyrem-annos valmistetaan. Lue ohjeet huolellisesti ja noudata niitä vaihe vaiheelta.

Xyrem-pakkaus sisältää yhden lääkepullon, mittaruiskun ja kaksi annosmittaa, joissa on turvasulkimet.

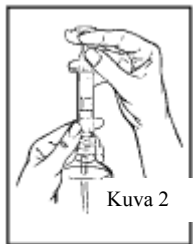
1. Poista pullon suljin painamalla sitä alaspäin ja kiertämällä sitä vastapäivään (vasemmalle). Poistettuasi sulkimen aseta pullo pöydälle pystyasentoon. Pullon suulla on muovilla päällystetty foliosinetti, joka pitää poistaa ennen pullon ensimmäistä käyttökertaa. Pidä pullo pystyasennossa ja työnnä pulloon painettava adapteri pullon kaulaan. Tämä tehdään vain, kun pullo avataan ensimmäisen kerran. Adapteri voidaan jättää pulloon myöhempiä käyttökertoja varten.

2. Työnnä mittaruiskun kärki pullonsuun keskustassa olevaan aukkoon ja paina lujasti alaspäin (ks. kuva 1).



Kuva 1

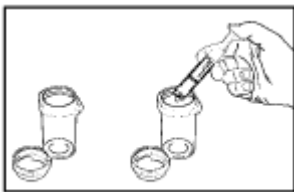
3. Pitele puiiota ja ruiskua toisella kädellä ja vedä ruiskuun ohjeenmukainen lääkeannos vetämällä mäntää toisella kädellä.



Kuva 2

Figure 5

4. Ota ruisku ulos pullonsuun keskustassa olevasta aukosta. Tyhjennä lääke ruiskusta toiseen annosmittaan painamalla mäntää.



Kuva 3

5. Pane annosmittoihin sulkimet kiertämällä myötäpäivään (oikealle), kunnes kuuluu napsahdus ja suljin lukittuu lapsiturvallisesti (ks. kuva 4). Huuhtele ruisku vedellä.



Kuva 4

6. Aseta toinen annos vuoteesi lähelle juuri ennen nukkumaan menoa. Sinun on ehkä pantava herätyskello soimaan, jotta heräisit ottamaan toisen annoksen aikaisintaan 2,5 tunnin ja viimeistään 4 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Poista ensimmäisen annosmitan suljin painamalla turvalukitusnippukkaa ja kiertämällä suljinta vastapäivään (vasemmalle). Ota ensimmäinen annos vuoteessa istuen, laita suljin takaisin paikoilleen, ja asetu heti makuulle.
7. Kun heräät 2,5–4 tunnin kuluttua, avaa toisen annosmitan suljin. Ota toinen annos vuoteessa istuen, asetu heti makuulle ja jatka uniasi. Laita toisen mitan suljin takaisin paikoilleen.

Jos sinusta tuntuu, että Xyrem-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkäriillesi tai apteekkiin.

Jos otat enemmän Xyrem-valmistetta kuin sinun pitäisi

Xyrem-valmisteen yliannostuksen oireita voivat olla kiihtymys, sekavuus, liikehäiriöt, hengitysvaikeudet, näön hämärtyminen, runsas hikoilu, päänsärky, oksentelu, koomaan johtava

tajunnan tason lasku sekä kouristuskohtaukset. Jos otat enemmän Xyrem-valmistetta kuin sinun pitäisi, tai jos otat sitä vahingossa, hakeudu ensiapuun välittömästi. Ota etiketillä varustettu lääkepullo mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Xyrem-valmistetta

Jos unohdat ottaa ensimmäisen annoksen, ota se heti kun muistat ja jatka hoitoa tavalliseen tapaan. Jos unohdat ottaa toisen annoksen, jätä se väliin ja ota Xyrem-valmistetta vasta seuraavana iltana. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Xyrem-valmisteen oton

Jatka Xyrem-valmisteen käyttämistä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Katapleksiakohtaukset saattavat uusiutua, jos hoito lopetetaan, ja sinulla voi esiintyä unettomuutta, päänsärkyä, ahdistusta, huimausta, univaikeuksia, uneliaisuutta, aistiharhoja ja epänormaaleja ajatuksia.

Jos keskeytät Xyrem-hoidon useammaksi kuin 14 peräkkäiseksi päiväksi, ota yhteys lääkäriisi, sillä hoito on aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai keskivaikeita. Jos sinulle kehittyy jokin seuraavista, kerro siitä lääkärillesi välittömästi.

Hyvin yleisiä (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä):

Pahoinvointi, huimaus, päänsärky.

Yleisiä (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä):

Univaikeudet mukaan lukien unettomuus, näön hämärtyminen, sydämentykytys, oksentelu, vatsakivut, ripuli, ruokahaluttomuus, ruokahalun heikkeneminen, laihtuminen, heikotus, epänormaalit unet, väsymys, päihtynyt olo, unihalvaus, uneliaisuus, vapina, sekavuus / ajan ja paikan tajun hämärtyminen, painajaiset, unissakävely, yökastelu, hikoilu, masennus, lihaskouristukset, turvotus, kaatuminen, nivelkipu, selkäkipu, päiväaikainen uneliaisuus, tasapainohäiriö, keskittymisvaikeudet, häiriöt herkkyydessä erityisesti kosketukselle, epänormaali kosketusaistimus, sedaatio, makuhäiriö, ahdistuneisuus, nukahtamisvaikeudet keskellä yötä, hermostuneisuus, pyörryttävä tunne (kiertohuimaus), virtsanpidätyskyvyttömyys, hengästyminen, kuorsaus, nenän tukkoisuus, ihottuma, sivuontelotulehdus, nenän ja nielun tulehdus, verenpaineen nousu.

Melko harvinaisia (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta):

Psykoosi (psykkinen häiriö, johon voi liittyä aistiharhoja, sekavaa puhetta, sekavaa käytöstä ja kiihtymystä), vainoharhaisuus, epänormaalit ajatukset, aistiharhat, kiihtymys, itsemurhayritykset, nukahtamisvaikeudet, levottomat jalat, huonomuistisuus, pakkoliikkeet (tahattomat lihassupistukset), ulosteen pidätyskyvyttömyys, yliherkkyys.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

Kouristukset, pinnallinen hengitys tai hengityksen hidastuminen, nokkosihottuma, itsemurha-ajatukset, lyhyet unenaikaiset hengityskatkokset, euforinen mieliala, suun kuivuus, kasvojen turvotus (angioedeema), elimistön kuivuminen, paniikkikohtaus, mania / kaksisuuntainen mielialahäiriö, harhaluulo, bruksismi (hampaiden narskutus ja leuan kiristely), virtsaamisen tihentyminen / virtsaamispakko, yövirtsaisuus (liiallinen yöaikainen virtsaaminen), korvien soiminen tai humina, uneen liittyvä syömishäiriö, tajunnanmenetys, ruokahalun lisääntyminen, ärtyneisyys, aggressiivisuus, pakkoliikkeet (esim. epänormaalit, tahattomat raajojen liikkeet) ja ajatukset väkivallanteoista (myös muita kohtaan), hilseily ja sukupuolisen halun voimistuminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xyrem-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Kun valmiste on laimennettu annosmittoihin, se on käytettävä 24 tunnin sisällä.

Avatun Xyrem-pullon käyttämättä jäänyt sisältö on hävitettävä 40 päivän kuluttua.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xyrem sisältää

- Vaikuttava aine on natriumoksibaatti. Yksi ml sisältää 500 mg natriumoksibaattia.
- Muut aineet ovat puhdistettu vesi, omenahappo ja natriumhydroksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Xyrem on meripihkanvärisessä 240 ml:n muovipullossa, joka sisältää 180 ml oraaliliuosta. Pullo on suljettu lapsiturvallisella sulkimella. Kun pullo toimitetaan, sulkimen alla pullon suulla on muovilla päällystetty foliosinetti. Yksi pakkaus sisältää yhden pullon, pulloon painettavan adapterin, muovisen mittaruiskun ja kaksi annosmittaa, joissa on turvasulkimet.

Xyrem on kirkas tai hieman läpikuultava liuos.

Myyntiluvan haltija

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, BE-1070 Bryssel, Belgia

Valmistaja

UCB Pharma Ltd, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Iso-Britannia

Sinun olisi pitänyt saada lääkäriltäsi Xyrem-valmisteesta tietopaketti, joka sisältää Kuinka Xyrem-valmistetta käytetään -esitteen, Usein kysytyt kysymykset -oppaan Xyrem-valmistetta käyttävälle potilaalle ja potilaskortin. Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>

Liite IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt natriumoksibaattia (suun kautta otettavaa) koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Raportointivälin aikana ilmoitettiin 24 (ei-vakavaa) yövirtsaustuustapausta, joiden myötä tapauksia on raportoitu yhteensä 321 (4 vakavaa). Kahdeksassa (8) lääketieteellisesti vahvistetussa yövirtsaustuustapauksessa oli ajallinen yhteys valmisteen käyttöön ja/tai oireet hävisivät käytön lopettamisen myötä ja/tai oireet uusiutuivat käytön uudelleen aloittamisen myötä. Näistä tapauksista kuudessa (6) oli ajallinen yhteys, joka oli 1–30 vuorokautta. Kahdessa (2) näistä tapauksista oireiden raportoitiin hävinneen käytön lopettamisen myötä.

Turvallisuustietojen kokonaistarkastelun ja arvioinnin perusteella ja ottaen huomioon niiden tapausten lukumäärän, joissa ilmeni mahdollinen ajallinen yhteys yövirtsaustuustapahtuman kanssa, oleelliset tiedot oireiden häviämisestä natriumoksibaatin käytön lopettamisen yhteydessä ja oireiden uusiutumisesta käytön uudelleen aloittamisen yhteydessä sekä mahdollisen ja biologisesti todennäköisen lisääntyneen nesteiden nauttimisen, mikä johtuu valmisteen suolasisällöstä sekä suolakuormasta liuenneiden aineiden aiheuttamasta diureesista, PRAC katsoi, että syy-yhteyttä natriumoksibaatin käytön ja yövirtsaisuuden esiintymisen välillä ei voitu poissulkea. Näin ollen natriumoksibaattia (suun kautta otettavaa) sisältävien valmisteiden valmistetietoja on päivitettävä niin, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ja pakkausselosteeseen lisätään ”yövirtsaisuus”, jonka esiintymistiheydeksi merkitään ”tuntematon”.

Näin ollen tarkastetussa PSUR-katsauksessa esitettyjen tietojen valossa PRAC katsoi, että muutokset natriumoksibaattia (suun kautta otettavaa) sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat aiheellisia.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Natriumoksibaattia (suun kautta otettavaa) koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että natriumoksibaattia (suun kautta otettavaa) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.