

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xyrem 500 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename tirpalo ml yra 500 mg natrio oksibato (natrii oxybas).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Geriamasis tirpalas – bespalvis arba silpnai opalinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių, sergančiųjų narkolepsija su katapleksija gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaistą paskirti ir pacientą sekti gydymosi metu gali tik gydytojas, kuris turi patirties gydant miego sutrikimus.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė natrio oksibato dozė yra 4,5 g per parą, kuri dalijama į dvi lygias dalis po 2,25 g/dozei. Dozę reikia didinti palaipsniui po 1,5 g per parą (pvz., po 0,75 g/dozei), įvertinant vaisto veiksmingumą ir toleravimą (žr. 4.4 skyrių), kol pasiekiamas didžiausias 9 g per parą dozė, kuri dalijama į dvi lygias dalis po 4,5 g/dozei. Didinant vaisto dozę reikia išlaikyti mažiausiai nuo vienos iki dviejų savaitių intervalą. Negalima viršyti 9 g per parą dozės dėl galimų sunkių šalutinių simptomų, kurie pasireiškia skiriant 18 g per parą ir daugiau (žr. 4.4 skyrių).

Vienkartinių 4,5 g dozių skirti negalima, išskyrus atvejus, kai pacientui jau yra nustatyta tokia dozė.

Jei natrio oksibatas vartojamas kartu su valproatu (žr. 4.5 skyrių), rekomenduojama natrio oksibato dozę sumažinti 20%. Rekomenduojama pradinė per burną vartojamo natrio oksibato dozė, kai ji vartojama kartu su valproatu, yra 3,6 g per naktį, kuri dalijama į dvi lygias dalis apytikriai po 1,8 g. Jei šių vaistinių preparatų būtina vartoti kartu, reikia stebėti paciento atsaką bei toleravimą ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Xyrem vartojimo nutraukimas

Natrio oksibato vartojimo nutraukimas sisteminiu požiūriu klinikiniais kontroliuojamais tyrimais neįvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu pacientas nutraukia vaistinio preparato vartojimą ilgiau nei 14 dienų iš eilės, jam dozės nustatymą vėl reikia pradėti nuo mažiausios dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Skiriant natrio oksibatą senyviems pacientams, reikia atidžiai kontroliuoti jų motorines ir (arba) suvokimo funkcijas (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Esant sutrikusiai kepenų funkcijai, iš pradžių reikia skirti pusę įprastinės vaisto dozės ir atidžiai kontroliuoti atsaką į vaisto dozės didinimą (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Visi pacientai, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, turi vartoti maiste mažiau druskos (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Natrio oksibato saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Xyrem reikia gerti prieš einant miegoti ir pakartotinai po 2,5-4 valandų. Rekomenduojama abi Xyrem dozes pasiruošti vartojimui tuo pačiu metu prieš einant miegoti.

Xyrem tiekiamas kartu su graduotu matavimo švirkštu ir dviem 90 ml dozavimo taurelėmis su vaikų sunkiai atidaromais uždoriais. Prieš vartojimą kiekvieną atmatuotą natrio oksibato dozę reikia supilti į dozavimo taurelę ir praskiesti 60 ml vandens. Kadangi maistas ženkliai sumažina natrio oksibato įsisavinimą, pacientui pavalgis turi praeiti bent kelios (2-3) valandos iki pirmos Xyrem dozės vartojimo vakare. Pacientas turi laikytis to paties laiko režimo vartojant vaisto maitinimosi atžvilgiu. Dozę reikia suvartoti per 24 val. po paruošimo, priešingu atveju reikia išmesti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, sergantiems didžiaja depresija.

Pacientams, kuriems nustatytas sukcinato semialdehido dehidrogenazės nepakankamumas.

Pacientams, gydomiems opioidais arba barbitūratais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Xyrem potencialiai gali slopinti kvėpavimą.
--

Kvėpavimo ir CNS slopinimas

Natrio oksibatas gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Apnėja ir kvėpavimo slopinimas buvo stebėtas nevalgiusiems sveikiems asmenims po to, kai jie išgėrė vienkartinę 4,5 g dozę (du kartus didesnę už rekomenduojamą pradinę dozę). Paciento reikia pasiteirauti, ar jis jaučia įtaką centrinei nervų sistemai (CNS), ar neslopinamas kvėpavimas. Ypač reikia atkreipti dėmesį į tuos pacientus, kurie serga kvėpavimo sistemos ligomis. Dėl didesnio miego apnėjos pavojaus, skiriant natrio oksibatą, reikia atidžiai stebėti pacientus, kurių KMI ≥ 40 kg/m².

Apie 80% pacientų, klinikinių tyrimų metu gydytų natrio oksibatu, vartojo ir CNS stimuliuojančius vaistus. Ar tai turėjo įtakos kvėpavimui nakties metu, nežinoma. Prieš didinant natrio oksibato dozę (žr. 4.2 skyrių), gydytojas turi atkreipti dėmesį į tai, kad miego apnėja pasireiškia daugiau nei 50% pacientų, sergančių narkolepsija.

- *Benzodiazepinai*
Įvertinant galimą didesnę kvėpavimo slopinimo riziką, reikia vengti kartu skirti benzodiazepinų ir natrio oksibato.
- *Alkoholis ir CNS slopinantys vaistiniai preparatai*
Alkoholio arba bet kurio CNS slopinančio vaistinio preparato vartojimas kartu su natrio oksibatu gali sustiprinti natrio oksibato slopinamąjį poveikį CNS, o taip pat padidinti kvėpavimo slopinimo riziką. Todėl pacientus reikia įspėti, kad kartu su natrio oksibatu jie nevartotų alkoholio.
- *Gama hidrosibutiratas (GHB) dehidrogenazės inhibitoriai*
Atsargiai reikia skirti pacientams, kurie gydomi kartu su valproatu ar kitais GHB dehidrogenazės inhibitoriais, nes buvo stebėta farmakokinetinė ir farmakodinaminė sąveika, kai natrio oksibatas buvo vartojamas kartu su valproatu (žr. 4.5 skyrių). Jei šių vaistinių preparatų būtina vartoti kartu, reikia apsvarstyti dozės koregavimo būtinybę (žr. 4.2 skyrių). Taip pat reikia stebėti paciento atsaką bei toleravimą ir atitinkamai koreguoti dozę.
- *Topiramatas*
Vartojant natrio oksibato kartu su topiramatu buvo kliniškai stebėta koma ir padidėjusi GHB koncentracija plazmoje. Todėl pacientus reikia įspėti, kad kartu su natrio oksibatu jie nevartotų topiramato (žr. 4.5 skyrių).

Piktnaudžiavimo galimybė ir priklausomybė

Natrio oksibatas, kaip gama hidrosibutirato (GHB) natrio druska, yra CNS slopinanti veiklioji medžiaga, kuria, gerai žinoma, yra galimybė piktnaudžiauti. Prieš pradėdant gydymą gydytojas privalo atidžiai įvertinti paciento anamnezę dėl piktnaudžiavimo vaistais ar polinkio piktnaudžiauti. Pacientai turi būti reguliariai stebimi ir įtarus piktnaudžiavimą, gydymą natrio oksibatu reikia nutraukti.

Yra informacijos apie priklausomybę po neteisėto GHB vartojimo dažnomis kartotinėmis dozėmis (nuo 18 iki 250 g per parą), didesnėmis nei terapinių dozių ribos. Nors neaiškus akivaizdžios priklausomybės atsiradimas pacientams, vartojantiems natrio oksibato gydomosiomis dozėmis, tokios galimybės atmesti negalima.

Sergantieji porfirija

Natrio oksibato nesaugu skirti pacientams, sergantiems porfirija, nes tyrimais su eksperimentiniais gyvūnais arba *in vitro* nustatyta, kad šis preparatas pasižymi porfirino susidarymą skatinančiomis savybėmis.

Neuropsichiatriniai atvejai

Gydomiems natrio oksibatu pacientams galima konfūzija. Jai išryškėjus, pacientus reikia ištirti, įvertinti ir kiekvienam individualiai paskirti reikiamą pagalbą. Kiti pasitaikantys neuropsichikos sutrikimai yra nerimas, psichozę, paranoja, haliucinacijos, ažitacija. Šių sutrikimų, įskaitant mintis apie smurtinius veiksmus (įskaitant kitų asmenų sužalojimą) ir (arba) elgesio sutrikimų, kai pacientas gydomas natrio oksibatu, įvertinimas turi būti atidus ir neatidėliotinas.

Taip pat depresijos, kai pacientas gydomas natrio oksibatu, įvertinimas turi būti atidus ir neatidėliotinas. Skiriant natrio oksibatą gydyti tiems pacientams, kurie anamnezėje nurodo depresiją ir (arba) suicidinius ketinimus, reikia būti labai atidiems dėl galimų depresijos simptomų. Xyrem draudžiama vartoti sergantiesiems didžiaja depresija (žr. 4.3 skyrių).

Jei, vartojant natrio oksibatą, išryškėja šlapimo ar išmatų nelaikymas, gydytojas turi nuspręsti ar nereikėtų paciento ištirti dėl šių reiškinų galimos kitos kilmės.

Klinikinių natrio oksibato tyrimų metu pacientams pasitaikė lunatizmo atvejų. Nežinoma ar tik dalis šių epizodų atvejų, ar jie visi atitinka tikrąjį somnambulizmą (nakvišumas) (parasomnija, išryškėjanti miego ne-REM fazėje), ar tai yra kita specifinė liga. Reikia atsiminti, kad pacientas gali susižeisti ar

sužeisti pats save, jei išryškėja lunatizmas. Todėl būtina tiksliai pastebėti ir įvertinti lunatizmo epizodus ir imtis reikiamų priemonių.

Druskos vartojimas

Vartojantys natrio oksibatą pacientai papildomai per parą gauna nuo 0,82 g (kai geriama 4,5 g per parą Xyrem) iki 1,6 g (kai geriama 9 g per parą Xyrem) natrio. Pacientams rekomenduojama sumažinti druskos vartojimą, ypač kai gydomi sergantieji širdies funkcijos nepakankamumu, hipertenzine liga arba su sutrikusia inkstų funkcija pacientai (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi asmenys

Apie natrio oksibato vartojimą senyviems pacientams gydyti patyrimo sukaupta nepakankamai. Todėl skiriant natrio oksibatą, reikia atidžiai kontroliuoti senyvų pacientų motorines ir (arba) suvokimo funkcijas.

Sergantieji epilepsija

Gydant natrio oksibatu, buvo stebėti traukuliai. Natrio oksibato skyrimo epilepsija sergantiesiems gydyti saugumas ir veiksmingumas neištirti, todėl nepatariama jo skirti šiems pacientams gydyti.

Pasikartojimo efektas ir vartojimo užbaigimas

Natrio oksibato vartojimo užbaigimas kontroliuojamais klinikiniais tyrimais sistemingai neištirtas. Kai kuriems pacientams nutraukus gydymą natrio oksibatu, katapleksija gali pasikartoti netgi dažniau, tačiau tai gali būti ir dėl normalaus ligos variabilumo. Nors natrio oksibato klinikinių tyrimų patirtis gydant narkolepsija/katapleksija sergančiuosius terapinėmis dozėmis aiškiai neįrodo abstinencijos sindromo buvimo, retais atvejais užbaigus gydymą GHB pasitaikė tokių sutrikimų kaip nemiga, galvos skausmas, baimės pojūtis, svaigulys, sutrikęs miegas, mieguistumas, haliucinacijos ir psichikos sutrikimai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio derinys su natrio oksibatu gali sustiprinti natrio oksibato slopinantį poveikį CNS. Pacientus reikia įspėti, kad kartu su natrio oksibatu nevartotų jokių alkoholinių gėrimų.

Natrio oksibato nereikėtų vartoti kartu su slopinančiai veikiančiais migdomaisiais ar kitais CNS slopinančiais vaistais.

Raminamieji-migdomieji vaistiniai preparatai

Vaistų sąveikos tyrimais su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinės 2,25 g dozės) bei lorazepamo (vienkartinės 2 mg dozės) ir zolpidemo tartrato (vienkartinės 5 mg dozės) farmakokinetinės sąveikos nenustatyta. Padidėjęs mieguistumas buvo stebimas kartu skyrus natrio oksibatą (2,25 g) ir lorazepamą (2 mg). Farmakodinaminė sąveika su zolpidemu nebuvo tirta. Kai didesnės natrio oksibato dozės iki 9 g per parą vartojamos kartu su didesnėmis migdomųjų dozėmis (rekomenduojamų dozių ribose), negalima atmesti farmakodinaminės sąveikos, susijusios su CNS slopinimo ir (arba) kvėpavimo slopinimo simptomais, galimybės (žr. 4.3 skyrių).

Tramadolis

Vaistų sąveikos tyrimo metu su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinės 2,25 g dozės) ir tramadolio (vienkartinės 100 mg dozės) farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. Kai didesnės natrio oksibato dozės iki 9 g per parą vartojamos kartu su didesnėmis opioidų dozėmis (rekomenduojamų dozių ribose), negalima atmesti farmakodinaminės sąveikos, susijusios su CNS slopinimo ir (arba) kvėpavimo slopinimo simptomais, galimybės (žr. 4.3 skyrių).

Antidepresantai

Vaistų sąveikos tyrimai su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinė 2,25 g dozė) farmakokinetinės sąveikos su antidepresantais protriptilino hidrochloridu (vienkartinė 10 mg dozė) ir duloksetinu (skiriant 60 mg dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) neparodė. Jokių papildomų poveikių mieguistumui nebuvo stebima, lyginant vien vienkartinės natrio oksibato dozės

(2,25 g) poveikį ir natrio oksibato (2,25 g) kartu su duloksetinu (skiriant 60 mg dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) poveikį. Antidepresantai buvo vartojami katapleksijos gydymui. Negalima at mesti kartu su natrio oksibatu vartojamų antidepresantų galimo papildomo poveikio. Nepageidaujamos reakcijos buvo dažnesnės, kai kartu buvo skiriami natrio oksibatas ir tricikliai antidepresantai.

Modafinilis

Vaistų sąveikos tyrimas su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinės 4,5 g dozės) farmakokinetinės sąveikos su modafiniliu (vienkartinė 200 mg dozė) neparodė. Narkolepsijos klinikinių tyrimų metu apie 80% pacientų, gydytų natrio oksibatu, kartu vartojo ir CNS stimuliuojančius preparatus. Ar tai turėjo įtakos kvėpavimo funkcijai nakties metu, nėra aišku.

Omeprazolas

Kartu vartojamas omeprazolas kliniškai reikšmingos įtakos natrio oksibato farmakokinetikai neturėjo. Todėl vartojant su protonų siurblio inhibitoriais Xyrem dozės koreguoti nereikia.

Ibuprofenas

Vaistų sąveikos tyrimo metu su sveikais suaugusiais asmenimis farmakokinetinės sąveikos tarp natrio oksibato ir ibuprofeno nenustatyta.

Diklofenakas

Vaistų sąveikos tyrimo metu su sveikais suaugusiais asmenimis farmakokinetinės sąveikos tarp natrio oksibato ir diklofenako nenustatyta. Psichometriniais testais sveikiems savanoriams, kartu vartojant natrio oksibato ir diklofenako, buvo nustatyta mažesnė dėmesio stoka, kuri pasireiškė vartojant vien Xyrem.

GHB dehidrogenazės inhibitoriai

Kadangi natrio oksibatas metabolizuojamas veikiant GHB dehidrogenazei, yra potencialus pavojus, kad gali būti sąveika su vaistiniais preparatais, aktyvuojančiais arba slopinančiais šį fermentą (pvz., valproatu, fenitoinu arba etosuksimidu) (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant natrio oksibato (6 g per parą) kartu su valproatu (1 250 mg per parą), natrio oksibato sisteminė ekspozicija padidėjo apie 25 %, tačiau nenustatyta reikšmingų C_{max} pokyčių. Poveikio valproato farmakokinetikai nebuvo stebėta. Farmakodinaminiai poveikiai, įskaitant padidėjusius pažinimo funkcijų sutrikimą ir mieguistumą, dažniau buvo nustatyti vartojant kartu šiuos vaistinius preparatus, nei vartojant juos po vieną. Jei šių vaistinių preparatų būtina vartoti kartu, reikia stebėti paciento atsaką bei toleravimą ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Topiramatas

Vartojant natrio oksibato kartu su topiramatu, farmakodinaminės ir farmakokinetinės sąveikos galimybės at mesti negalima, kadangi kliniškai buvo stebėtos koma ir padidėjusi GHB koncentracija plazmoje, pasireiškusios pacientui (-ams), kuris (-ie) vartojo natrio oksibato kartu su topiramatu (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimais *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis nustatyta, kad natrio oksibatas žmogaus fermentų aktyvumo reikšmingai neslopina (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tyrimais su eksperimentiniais gyvūnais teratogeninio poveikio nenustatyta, tačiau embrioletalinis poveikis buvo stebėtas atliekant tyrimus tiek su žiurkėmis tiek su triušiais (žr. 5.3 skyrių).

Nedidelio skaičiaus nėščių moterų, vartojusių vaistą pirmąjį nėštumo trimestrą, stebėjimų duomenys parodė galimą padidėjusį savaiminių persileidimų pavojų. Iki šiol jokių kitų svarbių epidemiologinių duomenų nėra. Nedaugelio nėščių moterų, vartojusių vaistą antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais,

stebėjimų duomenys nerodo natrio oksibato poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui.

Nėštumo metu vartoti natrio oksibato nerekomenduojama.

Žindymas

Natrio oksibatas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Buvo pastebėta, kad gydomų motinų pienu žindomų kūdikių miego ritmas pakinta; ir tai gali būti susiję su natrio oksibato poveikiu nervų sistemai. Natrio oksibatas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie natrio oksibato poveikį vaisingumui nėra. Su žiurkių patelėmis ir patiniais atlikti tyrimai neparodė jokio nepageidaujamo poveikio vislumui, kai buvo skiriamos GBH dozės iki 1 000 mg/kg kūno svorio per parą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Natrio oksibatas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Išgėrus natrio oksibato, mažiausiai 6 valandas pacientas neturi dalyvauti veikloje, kuri reikalauja visiško psichinio aktyvumo ar judesių motorikos koordinacijos, tai yra vairavime ir mechanizmų valdyme.

Kai pacientas pradeda vartoti natrio oksibatą, tol kol jis neįvertins ar šis vaistas neturi poveikio kitą dieną, jis turi būti ypatingai atsargus vairuodamas, valdydamas sunkius mechanizmus arba atlikdamas kitas užduotis, kurios yra pavojingos arba reikalauja visiško psichinio pajėgumo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą yra svaigulys, pykinimas ir galvos skausmas, jos visos pasireškė nuo 10% iki 20% pacientų. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra suicidiniai bandymai, psichozė, kvėpavimo slopinimas, traukuliai.

Natrio oksibato saugumas ir veiksmingumas gydant narkolepsijos simptomus buvo nustatyti keturiuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose, lygiagrečių grupių tyrimuose pacientams, sergantiems narkolepsija su katapleksija, išskyrus vieną tyrimą, kai katapleksija nebuvo būtinas įtraukimo kriterijus. Du III fazės ir vienas II fazės dvigubai koduoti, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojami tyrimai buvo atlikti, siekiant įvertinti natrio oksibato indikaciją fibromialgijai gydyti. Papildomai buvo atlikti atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami, persikryžiuojantieji vaistų sąveikos tyrimai su ibuprofenu, diklofenaku ir valproatu sveikiems savanoriams, kurių duomenys apibendrinti 4.5 skyriuje.

Be nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių klinikinių tyrimų metu, nepageidaujamos reakcijos pasireiškė ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Ne visada įmanoma patikimai įvertinti jų pasireiškimo dažnį gydytoje populiacijoje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujami poveikiai išvardyti pagal MedDRA organų sistemų klases.

Dažnio vertinimas: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Dažni: nazofaringitas, sinusitas

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni: padidėjęs jautrumas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: anoreksija, sumažėjęs apetitas

Dažnis nežinomas: dehidracija, padidėjęs apetitas

Psichikos sutrikimai

Dažni: depresija, katapleksija, nerimas, nenormalūs sapnai, sumišimo būsenos, sutrikusi orientacija, košmarai, lunatizmas, miego sutrikimai, nemiga, vidutinio sunkumo nemiga, nervingumas

Nedažni: suicidiniai bandymai, psichozė, paranoja, haliucinacijos, sutrikęs mąstymas, ažitacija, pradinė nemiga

Dažnis nežinomas: mintys apie savižudybę, žmogžudystės įsivaizdavimas, agresija, euforinė nuotaika, su miegu susijęs valgymo sutrikimas, panikos priepuolis, manija ir (arba) bipolinis sutrikimas, deliuzija, bruksizmas, dirglumas ir padidėjęs lytinis potraukis

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: svaigulys, galvos skausmas

Dažni: miego paralyžius, mieguistumas, tremoras, pusiausvyros sutrikimas, dėmesio sutrikimai, hipoestezija, parestezija, sedacija, skonio pojūčio sutrikimas

Nedažni: mioklonijos, amnezija, neramių kojų sindromas

Dažnis nežinomas: traukuliai, sąmonės netekimas, diskinezija

Akių sutrikimai

Dažni: neryškus matymas

Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažni: svaigimas (*vertigo*)

Dažnis nežinomas: ūžesys (*tinnitus*)

Širdies sutrikimai

Dažni: palpitacija

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: hipertenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: dispnėja, knarkimas, nosies užgulimas

Dažnis nežinomas: kvėpavimo slopinimas, miego apnėja

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas (moterims pykinimas dažnesnis nei vyrams)

Dažni: vėmimas, viduriavimas, skausmas viršutinėje pilvo dalyje

Nedažni: išmatų nelaikymas

Dažnis nežinomas: burnos džiūvimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: per didelis prakaitavimas, bėrimas

Dažnis nežinomas: dilgėlinė, angioneurozinė edema, seborėja

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: sąnarių skausmas, raumenų spazmai, nugaros skausmas

Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažni: naktinė enurezė, šlapimo nelaikymas

Dažnis nežinomas: poliakiurija ir (arba) skubus poreikis šlapintis, nikturija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:

Dažni: astenija, nuovargis, girtumo pojūtis, periferinė edema

Tyrimai

Dažni: kraujospūdžio padidėjimas, svorio sumažėjimas

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Dažni: kritimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kai kuriems pacientams nutraukus gydymą natrio oksibatu, katapleksija gali pasikartoti netgi dažniau, tačiau tai gali būti ir dėl normalaus ligos variabilumo. Nors natrio oksibato klinikinių tyrimų patirtis gydant narkolepsija/katapleksija sergančiuosius terapinėmis dozėmis aiškiai neįrodo abstinencijos sindromo buvimo, retais atvejais užbaigus gydymą GHB pasitaikė tokių nepageidaujamų reakcijų, kaip užmigimo sutrikimas, galvos skausmas, baimės pojūtis, svaigulys, sutrikęs miegas, mieguistumas, haliucinacijos ir psichikos sutrikimai.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie požymius ir simptomus dėl natrio oksibato perdozavimo yra nedaug. Dauguma duomenų yra susiję su nelegaliu GHB vartojimu. Natrio oksibatas yra GHB natrio druska.

Abstinencijos sindromo reiškiniai buvo stebimi tais atvejais, kai vaisto buvo vartojama didesnėmis nei gydymui skiriama dozėmis.

Simptomai

Pacientams buvo stebimi įvairaus intensyvumo sąmonės slopinimo požymiai, kurie greitai kinta tarp konfūzijos ir kovingos ažitacijos būsenos su ataksija ir koma. Stebimi vėmimas (ypač sutrikus sąmonei), prakaitavimas, galvos skausmas, sutrikusi psichomotorika. Pranešama apie neryškų matymą. Vartojant didesnes dozes buvo stebimas sunkesnis komos laipsnis.

Pranešama apie mioklonijas ir miokloninius-toninius traukulius. Pranešama apie pakitusius kvėpavimo dažnį ir įkvėpimų gylį, apie gyvybei pavojingą kvėpavimo slopinimą, dėl kurio tenka pacientą intubuoti ir dirbtinai ventiliuoti. Stebėtas Čain-Stokso tipo kvėpavimas, apnėja. Sąmonės praradimą gali lydėti bradikardija, hipotermija, taip pat raumenų hipotonija, nors sausgyslių refleksai išlieka nepasikeitę. Sušvirkštus atropino į veną, bradikardija išnyksta.

Gydymas

Jei įtariama, kad pavartota dar kitų medžiagų, galima išplauti skrandį. Kadangi, esant sutrikusiai sąmonei, ligonis gali vėmti, reikia jį paguldyti tinkamoje padėtyje (ant kairio šono), siekiant apsaugoti kvėpavimo takus nuo užsikimšimo gali prireikti intubuoti. Nors labai gilioje komoje esantiems pacientams vėmimo reflekso gali nebūti, būtent pacientai be sąmonės labai priešinasi intubacijai, todėl gali prireikti trumpalaikės anestezijos (nenaudoti slopinančių preparatų).

Davus flumazenilio, natrio oksibato sukkelto centrinės depresijos simptomų pagerėjimo mažai tikėtina. Kad perdozavus GHB, gydymui reikia skirti naloksono, įrodymų nepakanka. Hemodializės ir vaistinių preparatų, kurie skatintų natrio oksibato pašalinimą iš organizmo, naudojimas netyrinėtas. Dėl natrio oksibato greito metabolizavimo šių priemonių vartojimas nėra pagrįstas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX04

Natrio oksibatas yra CNS slopinantis vaistas, kuris mažina padidėjusį mieguistumą dieną ir katapleksiją narkolepsija sergantiems pacientams ir pakeičia miego struktūrą sumažindamas fragmentinį nakties miegą. Tikslus natrio oksibato poveikio mechanizmas nežinomas, nors manoma, kad natrio oksibatas skatina lėtų bangų (delta) miego fazę ir sustiprina nakties miegą. Kai natrio oksibato duodama prieš nakties miegą, pailgėja miego 3 ir 4 fazės, taip pat pailgėja užmigimo trukmė bei sumažėja miego pradžios REM periodų (SOREMP) dažnumas. Gali būti ir kiti, kol kas neištirti veikimo mechanizmai.

Klinikinių tyrimų metu daugiau nei 80 % pacientų vartojo ir stimuliuojančius vaistus.

Natrio oksibato efektyvumas gydant narkolepsijos simptomus buvo nustatytas keturiuose multicentrinuose, randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose paralelinių grupių tyrimuose (1, 2, 3 ir 4 tyrimai) pacientams, sergantiems narkolepsija su katapleksija, išskyrus 2 tyrimą, kur katapleksija nebuvo būtinas įtraukimo kriterijus. Visuose tyrimuose (išskyrus 2 tyrimo aktyvaus gydymo fazę) buvo leista kartu vartoti stimulatorius; visuose tyrimuose, išskyrus 2 tyrimą, prieš aktyvų gydymą buvo nutrauktas antidepresantų vartojimas. Kiekviename tyrime paros dozė buvo dalijama į dvi lygias dalis. Kiekvieną dieną pirmoji dozė buvo geriama prieš miegą, o antroji dozė po 2,5-4 valandų.

1 lentelė Klinikinių tyrimų, atliktų naujant natrio oksibatą narkolepsijai gydyti, santrauka

Tyrimas	Pirminis efektyvumas	N	Antrinis efektyvumas	Trukmė	Aktyvus gydymas ir dozė (g/d)
1 tyrimas	PMD (EMS); KBPI	246	ST/Miego struktūra/ Katapleksija/Užsnūdimai/MKFR	8 savaitės	Xyrem 4,5 - 9
2 tyrimas	PMD(ST)	231	Miego struktūra/ EMS/KBPI/Užsnūdimai	8 savaitės	Xyrem 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
3 tyrimas	Katapleksija	136	PMD (EMS)/KBPI/Užsnūdimai	4 savaitės	Xyrem 3 - 9
4 tyrimas	Katapleksija	55	Nėra	4 savaitės	Xyrem 3 - 9

PMD – padidėjęs mieguistumas dieną; EMS – Epworth mieguistumo skalė; ST – silpnumo testas; Užsnūdimai – netyčinių užsnūdimų dieną skaičius; KBPI – klinikinis bendras pokyčių įspūdis; MKFR – miego klausimyno funkciniai rezultatai

1 tyrime buvo įtraukti 246 pacientai su narkolepsija ir buvo 1 savaitės titravimo dozė didinant periodas. Pirminiai efektyvo vertinimai buvo padidėjusio mieguistumo dieną pokyčiai, vertinti Epworth mieguistumo skale (EMS), bei paciento narkolepsijos simptomų bendro sunkumo pokytis, tyrėjo įvertintas naudojant klinikinį bendrą pokyčių įvertinimą (KBPI).

2 lentelė 1 tyrimo EMS santrauka

Epworth mieguistumo skalė (EMS; balai 0-24)				
Dozės grupė [g/d (n)]	Pradinis lygmuo	Galutinis lygmuo	Pokyčio mediana nuo pradinio lygmens	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reiškėmė)
Placebas (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

3 lentelė 1 tyrimo KBPI santrauka

Klinikinis bendras pokyčių išpūdis (KBPI)		
Dozės grupė [g/d (n)]	Pacientai, kuriems gydymas veiksmingas* N (%)	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reiškėmė)
Placebas (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

*KBPI duomenys buvo analizuojami pacientus, kuriems gydymas buvo veiksmingas skirstant į tuos, kuriems būklė labai pagerėjo arba pagerėjo.

2 tyrimo buvo palyginti geriamo natrio oksibato, modafinilo ir natrio oksibato + modafinilo efektai su placebo gydant sergančiųjų narkolepsija mieguistumą dieną. 8 savaitių dvigubai aklo periodo metu pacientai gėrė modafinilą nustatytomis dozėmis ar placebo. Natrio oksibato arba placebo dozė buvo 6 g per parą pirmąsias 4 savaites ir buvo padidinta iki 9 g per parą likusias 4 savaites. Pirminis efektyvumo kriterijus buvo padidėjęs mieguistumas dieną, vertinamas teigiamu ST atsaku.

4 lentelė 2 tyrimo ST santrauka

2 TYRIMAS				
Dozės grupė	Pradinis lygmuo	Galutinis lygmuo	Pokyčio vidurkis nuo pradinio lygmens	Galutinis lygmuo, palyginus su placebo
Placebas (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natrio oksibatas (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinilas (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natrio oksibatas + Modafinilas (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

3 tyrimo dalyvavo 136 narkolepsija sergantys pacientai, kuriems prieš tyrimą nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki katapleksija (vidurinė katapleksijos priepuolių dažnio per savaitę reikšmė – 21). Pradinio efektyvumo kriterijus šiame tyrimo buvo katapleksijos priepuolių dažnis.

5 lentelė 3 tyrimo rezultatų santrauka

Dozė	Tiriamųjų skaičius	Katapleksijos priepuoliai		
3 tyrimas		Prieš tyrimą	Pokyčio mediana nuo buvusios prieš tyrimą	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reikšmė)
		Priepuolių mediana per savaitę		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g per parą	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g per parą	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g per parą	33	23,5	-16	0,0008

4 tyrime dalyvavo 55 narkolepsija sergantys pacientai, kurie jau buvo gydyti natrio oksibatu nuo 7 iki 44 mėnesių. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į tokias grupes: toliau tęsiančius jiems nustatytą natrio oksibato dozę arba gaunančius placebo. 4 tyrimo tikslas buvo įvertinti, ar veiksminga tęsti gydymą natrio oksibatu po ilgalaikio jo vartojimo. Šiame tyrime pirminis efektyvumo rodiklis buvo katapleksijos priepuolių skaičius.

6 lentelė 4 tyrimo rezultatų santrauka

Gydymo grupė	Tiriamųjų skaičius	Katapleksijos priepuoliai		
4 tyrimas		Pradinis lygmuo	Pokyčio mediana nuo pradinio lygmens	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reikšmė)
		Priepuolių mediana per 2 savaites		
Placebas	29	4,0	21,0	-
Natrio oksibatas	26	1,9	0	p < 0,001

4 tyrime pacientų atsakas į paros dozę nuo 6 iki 9 g per parą buvo panašus, tačiau nuo dozių, mažesnių nei 6 g per parą, poveikio nebuvo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus natrio oksibato, jis greitai ir beveik visiškai rezorbuojasi; jei valgoma daug riebaus maisto, vaisto rezorbcija sulėtėja ir sumažėja. Iš organizmo išsiskiria metabolizuojant, pusinės eliminacijos periodas – 0,5-1 val. Farmakokinetika nelinijinė, plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivių susikirtimu (AUC) padidėja 3,8 karto, jei vaisto dozė padvigubėja nuo 4,5 g iki 9 g. Išgėrus pakartotiną vaisto dozę, farmakokinetika nekinta.

Absorbcija

Išgertas natrio oksibatas rezorbuojasi greitai, absoliutus biologinis prieinamumas apie 88%. Vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje (1^{asis} ir 2^{asis} pikas), davus išgerti 9 g paros dozę, padalytą į dvi lygias dalis kas 4 valandas, atitinkamai buvo 78 ir 142 $\mu\text{g/ml}$. Aštuoniais farmakokinetikos tyrimais nustatytas vidutinis laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), buvo 0,5-2 val. Didinat išgerto preparato dozę, natrio oksibato koncentracija kraujo plazmoje didėja neproporcingai dozei. Vienkartinės dozės, didesnės nei 4,5 g netyrinėtos. Kai natrio oksibato duodama išgerti tuoj po riebaus maisto, jo rezorbcija sulėtėja (vidutiniškai T_{max} padidėja nuo 0,75 val. iki 2 val.),

maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) sumažėja vidutiniškai 58%, o sisteminė ekspozicija (AUC) - 37%.

Pasiskirstymas

Natrio oksibatas yra hidrofilinis junginys, kurio menamas pasiskirstymo tūris vidutiniškai yra 190-384 ml/kg kūno svorio. Esant natrio oksibato koncentracijai 3-300 µg/ml, mažiau nei 1% susijungia su kraujo plazmos baltymais.

Biotransformacija

Tyrimais su eksperimentiniais gyvūnais nustatyta, kad didžiausia natrio oksibato dalis iš organizmo išsiskiria dėka metabolizmo, kuomet trikarboksilo rūgšties (Krebso) ciklo ir antrinės β oksidacijos metu susidaro anglies dvideginis ir vanduo. Pirminėje metabolizmo grandyje veikia su NADP⁺-susijęs fermentas GHB dehidrogenazė, aktyvinanti natrio oksibato virtimą sukcinio semialdehidu, kurį fermentas sukcinio semialdehido dehidrogenazė vėliau paverčia sukcinio rūgštimi. Sukcinio rūgštis įtraukiama į Krebso ciklą ir virsta anglies dioksidu ir vandeniu. Kitas mitochondrijų fermentas oksidoreduktazė, veikianti kaip transhidrogenazė, taip pat aktyvina sukcinio semialdehido metabolizmą, dalyvaujant šiame procese ir α-ketoglutaratui. Alternatyvus metabolizmas β oksidacijos būdu vyksta per 3,4-dihidroksibutiratą į acetil-koenzimą A, kuris taip pat įsijungia į citrinų rūgšties ciklą ir pabaigoje susidaro anglies dioksidas ir vanduo. Aktyvių metabolitų nenustatyta.

Tyrimais *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis nustatyta, kad natrio oksibato 3 mM (378 µg/ml) koncentracija žmogaus izofermentų CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 arba CYP3A aktyvumo reikšmingai neslopina. Ši koncentracija yra žymiai didesnė negu ta, kuri susidaro, kai vaisto skiriama gydymosiomis dozėmis.

Eliminacija

Natrio oksibatas beveik visas pašalinamas iš organizmo biotransformacijos metu pavirtus jam anglies dvideginiu, išsiskiriančiu kvėpuojant. Vidutiniškai mažiau nei 5% vaistinio preparato išsiskiria su šlapimu praėjus 6-8 valandoms po pavartojimo. Su išmatomis išsiskiriantis kiekis nežymus.

Senyvi asmenys

Nedidelio skaičiaus vyresnių nei 65 metų pacientų organizmuose natrio oksibato farmakokinetika nesiskyrė nuo farmakokinetikos pacientų, jaunesnių nei 65 metų, organizmuose.

Vaikų populiacija

Natrio oksibato farmakokinetika jaunesniems nei 18 metų vaikams netirta.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi inkstų funkcija natrio oksibato išsiskyrimui iš organizmo nereikšminga, farmakokinetinių tyrimų su pacientais, pasižyminčiais sutrikusia inkstų funkcija, neatlikta. Mažai tikėtina, kad inkstų funkcija reikšminga natrio oksibato farmakokinetikai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Natrio oksibatas intensyviai metabolizuojamas kepenyse prieš patenkant į sisteminę kraujotaką (veikia presisteminė eliminacija kepenyse). Išgėrus vienkartinę 25 mg/kg kūno svorio dozę, ciroze sergančiųjų kraujyje AUC yra dvigubai didesnė palyginti su sveikų asmenų; atitinkamai sumažėja menamas išgerto vaisto klirensas nuo 9,1 ml/min./kg kūno svorio sveikiems suaugusiesiems iki 4,5 ir 4,1 ml/min./kg kūno svorio sergantiems A klasės ciroze (be ascito) ir sergantiems C klasės ciroze (su ascitu). Pusinės eliminacijos periodas buvo reikšmingai ilgesnis C klasės ir A klasės pacientams palyginti su kontroline tirtųjų grupe (vidutinis $t_{1/2}$ buvo 59 ir 32 bei 22 minutės). Esant sutrikusiai kepenų funkcijai, iš pradžių reikia skirti pusę įprastinės vaisto dozės ir atidžiai kontroliuoti atsaką į vaisto dozės didinimą (žr. 4.2 skyrių).

Rasė

Rasės įtaka natrio oksibato metabolizmui netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinos natrio oksibato dozės, skiriamos žiurkėms (90 dienų ir 26 savaites) ir šunims (52 savaites) nesukėlė jokių žymesnių klinikinių-cheminių ir mikropatologinių bei makropatologinių pokyčių. Pagrindiniai klinikiniai, sietini su gydomuoju poveikiu, požymiai buvo tokie: sedacija, sumažėjęs maisto suvartojimas ir antriniai kūno svorio, svorio priauglio bei organų svorio pokyčiai. NOEL žiurkėms ir šunims yra žemesni (apie 50%) nei žmonėms. *In vitro* ir *in vivo* tyrimų metu natrio oksibatas nepasižymėjo mutageniniu ar klastogeniniu poveikiu.

Gama-butirolaktonas (GBL), GHB provaistas, tirtas panašiomis dozėmis kaip tikėtina žmonėms (1,21-1,64 dalys), NTP klasifikuojamas kaip nekarinogeninis žiurkėms ir abejotinai karinogeninis pelėms, kadangi buvo stebėtas nedidelis feochromocitomų dažnio padidėjimas; tačiau dėl didelio mirtingumo didelės dozės grupėje jį paaiškinti yra sunku. Oksibato karinogeniškumo tyrimų su žiurkėmis metu nebuvo nustatyta su šio junginio skyrimu susijusių auglių.

GHB neturėjo įtakos poravimuisi, bendram vaisingumui ar spermės rodikliams, nepasižymėjo toksiniu poveikiu žiurkių embrionui ir vaisiui, kai buvo skiriamos GHB dozės iki 1000 mg/kg per parą (1,64 dalis žmogaus dozės perskaičiavus nenėščioms gyvūnų patelėms). Perinatalinis mirtingumas padidėjo, vidutinis palikuonių svoris žindymo periodu buvo mažesnis tarp F₁ grupės gyvūnų, gavusių dideles dozes. Negalima nustatyti ryšio tarp šių vystimosi pokyčių ir toksinio poveikio motinai. Žiurkėms buvo nustatytas nedidelis toksinis poveikis vaisiui.

Diferencijuoto vaisto poveikio tyrimai parodė, kad GHB sukelia unikalų išskirtinį sužadinimą, kuris tam tikru atžvilgiu panašus į sukiamą alkoholio, morfino ir tam tikrų vaistinių preparatų GABA-agonistų. Tyrimų, kurių metu žiurkės, pelės ir beždžionės pačios galėjo vartoti GHB, rezultatai yra prieštaringi; tačiau graužikams buvo nustatytas aiškus GHB toleravimas ir kryžminis toleravimas su alkoholiu ir baklofenu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Išgrynintas vanduo
Obuolių rūgštis pH reguliavimui
Natrio hidroksidas pH reguliavimui

6.2 Nesuderinamumas

Šio preparato negalima maišyti su kitais mediciniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

Pirmą kartą atidarius: 40 dienų.

Praskiedus preparatą dozavimo taurelėje (žr. 4.2 skyrių), preparatą reikia suvartoti per 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo įranga

180 ml tirpalo yra 240 ml talpos gintarinės spalvos ovaliame iš PET pagamintame buteliuke, kuris tiekiamas su plastiko/folijos plėvele ir uždarytas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, pagamintu iš polipropileno/MTPE su minkštos plokštelės vidiniu įdėklu.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas buteliukas; išspaudžiamas adaptorius; graduotas dozatorius (polipropilėninis švirkštas); dvi polipropilėninės dozavimo taurelės ir du DTPE vaikų sunkiai atidaromi užsukami uždoriai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/312/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio mėn. 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugsėjis mėn. 08 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

UCB Pharma Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3WE
Jungtinė Karalystė

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigyjamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Registruotojas teiks šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo parengti Xyrem mokymų programą, kuri užtikrintų gydytojų, galinčių skirti Xyrem, supažindinimą su Xyrem dozavimu ir reikšmingomis rizikomis. Keturios šios išsamios programos dalys yra:

- Sveikatos priežiūros specialistams skirtas kontrolinis sąrašas (t.y. gydymo pradžios forma): priminti gydytojams patikrinti PCS nurodytus kontraindikacijas, išpėjimus ir atsargumo priemones, ypač pabrėžiant, kad Xyrem gali sukelti CNS ir kvėpavimo slopinimą, kad alkoholis gali sustiprinti CNS slopinimą ir kad yra galimybė piktnaudžiauti Xyrem.
- Dažniausiai užduodamų klausimų paciento informacinis lapas (turi būti duodamas pacientui): pateikti pacientams atsakymus į kai kuriuos klausimus, kurie gali iškilti apie Xyrem vartojimą.
- Brošiūra, kaip vartoti Xyrem (turi būti duodama pacientui): pateikti pacientams informaciją, susijusią su Xyrem vartojimu.

- Paciento išspėjamoji kortelė (turi būti duodama pacientui): priminti pacientams, gydytojams ir (arba) vaistininkams apie svarbią saugumo informaciją, susijusią su Xyrem vartojimu.

Registruotojas sukūrė kontroliuojamą platinimo programą, kuri pagerina Xyrem esamą kontrolę ir leidžia pasiekti numatytą narkolepsija sergančių pacientų populiaciją, tuo pačiu sumažinant riziką, kad Xyrem vartos tie, kurie nori juo piknaudžiauti.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ PAKUOTĖ**

Kartoninė dėžutė ir buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xyrem 500 mg/ml geriamasis tirpalas
Natrii oxybas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename tirpalo ml yra 500 mg natrio oksibato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Vienas buteliukas, kuriame yra 180 ml geriamojo tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Pirmą kartą atidarius, vaistinis preparatas tinka vartoti 40 dienų.
Atskiedus preparatą dozavimo taurelėje, preparatą reikia suvartoti per 24 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Briuselis
Belgija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/312/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Xyrem 500 mg/ml (tik ant dėžutės)

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

I šj skyrių įrašyta informacija turi būti pažymėta pilka spalva:
<2D brūkšnins kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.>

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Xyrem 500 mg/ml geriamas tirpalas

Natrio oksibatas (natrii oxybas)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xyrem ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xyrem
3. Kaip vartoti Xyrem
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xyrem
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xyrem ir kam jis vartojamas

Xyrem sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio oksibato. Xyrem pagerina miegą nakties metu, nors tikslus jo veikimo mechanizmas nežinomas.

Xyrem vartojamas suaugusiųjų narkolepsijai su katapleksija gydyti.

Narkolepsija yra miego sutrikimas, kuris gali pasireikšti miego priepuoliu darbo metu, taip pat katapleksija, miego paralyžiumi, haliucinacijomis ir prastu miegu. Katapleksija yra staiga atsirandantis raumenų silpnumas ar paralyžius be sąmonės netekimo, po staigios emocinės reakcijos kaip pyktis, baimė, džiaugsmas, juokas ar nustebimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xyrem

Xyrem vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natrio oksibatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs sergate succino semialdehido dehidrogenazės įgimta stoka (reta paveldima medžiagų apykaitos liga);
- jeigu Jūs sergate didžiąja depresija;
- jeigu Jūs esate gydomas vaistais, kurių sudėtyje yra opioido ar barbitūratų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xyrem:

- jeigu Jūs sergate kvėpavimo sutrikimu arba plaučių ligomis (ypatingai jeigu esate nutukę), nes Xyrem gali pasunkinti kvėpavimą;
- kai sergate ar anksčiau sirgote depresiją sukeliančiomis ligomis;
- jei Jums nustatytas širdies funkcijos nepakankamumas, padidėjęs kraujospūdis, kepenų arba inkstų ligos, nes šių ligų metu gali prireikti koreguoti vaisto dozę;
- jei Jums buvo anksčiau kuri nors priklausomybės nuo vaistų forma;
- jei Jūs sergate epilepsija, kadangi gydymas Xyrem šiuo atveju nerekomenduojamas;

- jei Jūs sergate porfirija (nedažnu metaboliniu sutrikimu).

Jeigu kuri nors iš išvardytų aplinkybių tinka Jums, prieš pradėdami vartoti Xyrem pasakykite apie tai gydytojui.

Jei vartojant Xyrem, atsiranda šlapinimasis į lovą ar šlapimo ir (arba) išmatų nelaikymas, išryškėja sumišimas, haliucinacijos, lunatizmo periodai ar pakinta mąstymas, nedelsiant pasakykite apie tai gydytojui. Kadangi šie požymiai reti, jei jie atsiranda, dažniausiai esti lengvi arba vidutinio stiprumo.

Jei Jūs esate senyvo amžiaus, Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jūsų savijautą siekdamas nustatyti ar Xyrem sukelia reikiamą poveikį.

Xyrem gali sukelti priklausomybę. Nustatyta priklausomybės atsiradimo atvejų natrio oksibato vartojant nelegaliai.

Prieš Jums pradėdant vartoti Xyrem ir kol Jūs vartosite vaistą, Jūsų gydytojas paklaus, ar kada nors Jūs piktnaudžiavote kokiais nors vaistais.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Xyrem

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Xyrem kartu nevartokite ypač su migdomaisiais vaistais ir su centrinės nervų sistemos aktyvumą mažinančiais vaistais (centrinė nervų sistema yra kūno dalis, susidedanti iš galvos smegenų ir nugaros smegenų).

Taip pat pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate kuriuos nors toliau išvardytus vaistus:

- vaistinius preparatus, kurie padidina centrinės nervų sistemos aktyvumą ir antidepresantus;
- vaistinius preparatus, kurie organizme gali veikti panašiai (pvz., valproatus, fenitoiną ar etosuksimidą, kurie vartojami priepuolių gydymui);
- topiramata, vartojamą epilepsijos gydymui;
- jeigu vartojate valproatą, Jūsų Xyrem paros dozę reiks koreguoti (žr. 3 skyrių), nes tai gali sukelti vaistų sąveiką.

Xyrem vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Jums negalima vartoti alkoholinių gėrimų, nes gali sustiprėti Xyrem poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Buvo labai nedaug moterų, kurios vartojo Xyrem tam tikru nėštumo metu ir keletui iš jų buvo savaiminis persileidimas. Xyrem vartojimo pavojus nėštumo metu nežinomas, ir todėl jo nepatariama vartoti nėštumo metu arba moterims bandančioms pastoti.

Vartojant Xyrem, žindyti kūdikio negalima, nes yra žinoma, ar Xyrem išsiskiria į motinos pieną. Buvo pastebėta, kad gydomų motinų pienu žindomų kūdikių miego ritmas pakinta.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xyrem turės neigiamą poveikį, jeigu Jūs vairuosite ar dirbsite su mechanizmais. Išgėrę Xyrem mažiausiai 6 valandas nevairuokite, nedirbkite su galingais mechanizmais, nevykdysite jokios veiklos, kuri yra pavojinga ar reikalauja psichinio aktyvumo. Kai pradėdote vartoti Xyrem, tol kol nežinote, ar šis vaistas neturi migdančio poveikio kitą dieną, būkite ypatingai atsargūs vairuodami automobilį,

dirbdami su galingais mechanizmais ar dirbdami bet kokį kitą darbą, kuris gali būti pavojingas ar reikalauja visiško psichinio aktyvumo.

Xyrem sudėtyje yra natrio

Jums reikia skaičiuoti, kiek suvartojate druskos, kadangi Xyrem sudėtyje yra natrio (esančio valgomosios druskos sudėtyje), kuris gali pakenkti, jei Jums praeityje buvo padidėjęs kraujospūdis, širdies ar inkstų ligų. Jeigu Jūs kasnakt vartojate dvi natrio oksibato dozes po 2,25 g, tai Jūs gaunate 0,82 g natrio; jeigu Jūs kasnakt vartojate dvi natrio oksibato dozes po 4,5 g, tai Jūs gaunate 1,6 g natrio. Jums gali tekti saikingai vartoti druską.

3. Kaip vartoti Xyrem

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama pradinė dozė yra 4,5 g per parą, kurią reikia padalyti į dvi lygias dalis po 2,25 g. Jūsų gydytojas gali laipsniškai dozę padidinti iki didžiausios – 9 g per parą, išgeriamos lygiomis dalimis per du kartus po 4,5 g.

Gerkite Xyrem kiekvieną vakarą. Gerkite pirmąją dozę prieš pat miegą, o antrąją – po 2,5-4 valandų. Jums gali tekti pasinaudoti žadintuvu, kad tikrai atsibustumėte reikiamu laiku išgerti antąją dozę. Maistas sumažina pasisavinamą Xyrem dozę. Todėl geriausia gerti nustatytu metu praėjus dviems-trims valandoms po valgio. Prieš eidami miegoti pasiruoškite abi vaisto dozes. Po paruošimo dozę išgerkite per 24 val.

Jei kartu su Xyrem vartojate valproatą, Jūsų gydytojas pakoreguos Xyrem dozę.

Rekomenduojama pradinė Xyrem dozė, vartojant jį kartu su valproatu, yra 3,6 g per parą, kuri skiriama, padalinus ją į dvi lygias po 1,8 g dozes. Gerkite pirmąją dozę prieš pat miegą, o antrąją – po 2,5-4 valandų.

Jeigu sergate inkstų liga, turite vartoti maiste mažiau druskos.

Jeigu sergate kepenų liga, pradinė dozė turi būti sumažinta perpus. Gydytojas gali palaipsniui didinti Jūsų dozę.

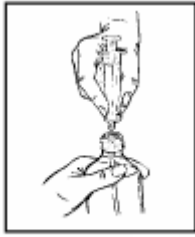
Patarimai kaip atskiesti Xyrem

Žemiau aprašoma kaip reikėtų atskiesti Xyrem. Atidžiai perskaitykite šią instrukciją ir palaipsniui vykdykite nurodymus.

Jūsų patogumui dėžutėje yra vienas vaisto buteliukas, matavimo švirškštas ir dvi dozavimo taurelės su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

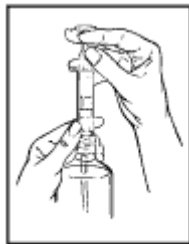
1. Atsukite buteliuko dangtelį spausdami jį žemyn ir pasukdami prieš laikrodžio rodyklę (į kairę). Nuėmus dangtelį, pastatykite buteliuką ant stalo. Buteliukas yra uždengtas plastiko folijos plėvele, kurią reikia prieš pirmąjį vartojimą pašalinti. Laikydami vertikaliajame padėtyje, įstumkite į buteliuko kaklelį adaptorių. Tai reikia daryti tik pirmojo atidarymo metu. Adaptorius galima palikti buteliuke tolesniam naudojimui.

2. Įkiškite matavimo švirkšto viršūnėlę į buteliuko angos vidurį ir stipriai spauskite žemyn (1 paveikslas).



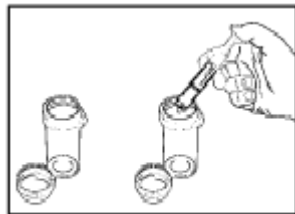
1 paveikslas

3. Laikydami buteliuką ir švirkštą viena ranka, kita ranka pritraukite nustatytą vaisto kiekį traukdami švirkšto stumoklį. PASTABA: kol buteliuką laikysite vertikaliajje padėtyje, vaisto į švirkštą pritraukti nepavyks (2 paveikslas).



2 paveikslas

4. Ištraukite švirkštą iš buteliuko angos vidurio. Ištuštinkite švirkštą išpildami vaistą į matavimo taurelę (3 paveikslas). Pakartokite tai pripildydami vaistu antrąją matavimo taurelę. Po to į kiekvieną matavimo taurelę pripilkite apie 60 ml vandens (60 ml atitinka apie 4 valgomuosius šaukštus).



3 paveikslas

5. Uždėkite ant matavimo taurelių jų dangtelius ir užsukite sukdami pagal laikrodžio rodyklę (į dešinę), kol pasigirs spragtelėjimas ir užsidarys vaikų sunkiai atidaromu uždoriu (4 paveikslas). Švirkštą išskalaukite vandeniu.



4 paveikslas

6. Visai prieš pat einant miegoti, pasistatykite antrąją taurelę arti lovos. Nusistatykite žadintuvą, kad atsibustumėte ne anksčiau kaip po 2,5 val. ir ne vėliau kaip po 4 val. po pirmosios vaisto dozės išgėrimo. Atidarykite pirmąją matavimo taurelę spausdami vaikų sunkiai atidaromą

uždorį žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę (į kairę). Sėdėdami lovoje išgerkite taurelėje esančią vaisto dozę, užsukite dangtelį vėl ir atsigulkite.

7. Atsibudus po 2,5-4 val. atsidarykite antrąją matavimo taurelę. Sėdėdami lovoje išgerkite vaisto dozę, užsukite taurelę ir miegokite toliau.

Jeigu manote, kad Xyrem veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Xyrem dozę?

Xyrem perdozavimo požymiai gali būti sujaudinimas, sumišimas, sutrikę judesiai, kvėpavimas, neryškus matymas, stiprus prakaitavimas, galvos skausmas, vėmimas, sutrikusi sąmonė, koma ir traukuliai. Jei Jūs išgėrėte Xyrem daugiau negu reikia arba išgėrėte atsitiktinai, kreipkitės į skubios pagalbos skyrių. Pasiimkite su savimi buteliuką su etikete, netgi tuomet jei jis tuščias.

Pamiršus pavartoti Xyrem

Jei pamiršote išgerti pirmąją dozę, išgerkite tuoj pat, kai tik prisiminsite ir toliau vartokite kaip nustatyta anksčiau. Jei praleidote antrąją dozę, tada nebeverkite vaisto iki kitos dienos vakaro. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Xyrem

Vartokite Xyrem tiek, kiek Jums nurodė vartoti gydytojas. Nutraukus vaisto vartojimą, katapleksijos priepuoliai gali vėl pasikartoti, gali būti sunku užmigti, galvos skausmas, baimės pojūtis, svaigulys, sutrikti miegas, išryškėti mieguistumas, haliucinacijos, sutrikti mąstymas.

Jeigu Jūs nevartojote Xyrem ilgiau nei 14 dienų iš eilės, pasikonsultuokite su gydytoju, kadangi gydymą Jums vėl reikės pradėti nuo mažesnės dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šio poveikio požymiai yra silpni arba vidutinio stiprumo. Jeigu atsiranda bet koks šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Pykinimas, svaigulys, galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

Sutrikęs miegas, įskaitant nemigą, neryškus matymas, širdies plakimo jausmas, vėmimas, skrandžio skausmas, viduriavimas, apetito stoka, sumažėjęs apetitas, svorio sumažėjimas, silpnumas, keisti sapnai, nuovargis, apsvaigimo pojūtis, miego paralyžius, mieguistumas, drebulys, sumišimas arba orientacijos sutrikimas, košmarai, lunatizmas, šlapinimasis į lovą, prakaitavimas, depresija, mėšlungis, patinimas, kritimai, sąnarių skausmas, nugaros skausmas, padidėjęs mieguistumas dieną, pusiausvyros sutrikimai, sutrikęs dėmesys, sutrikęs jautrumas ypač lietimui, pakitęs lietimui jautimas, sedacija, pakitęs skonis, nerimas, sunkumas užmigti naktį, nervingumas, sukimosi pojūtis (svaigimas), šlapimo nelaikymas, dusulys, knarkimas, nosies užgulimas, bėrimas, sinusų uždegimas, nosies ir gerklės uždegimas, padidėjęs kraujospūdis.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iki 100 žmonių):

Psichozė (protinis sutrikimas, kuris gali pasireikšti haliucinacijomis, padrika kalba, neorganizuotu ar sujaudintu elgesiu), paranoja, pakitęs mąstymas, haliucinacijos, sujaudinimas, bandymas nusižudyti, negalėjimas užmigti, neramios kojos, užmaršumas, mioklonusas (nevalingi raumenų susitraukimai), nevalingas tuštinimasis, padidėjusio jautrumo reakcija.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

Traukuliai, paviršutinis ir retas kvėpavimas, dilgėlinė, mintys apie savižudybę, trumpas kvėpavimo sustojimas miego metu, euforinė nuotaika, burnos džiūvimas, veido tinimas (angioneurozinė edema), dehidracija, panikos priepuolis, manija ir (arba) bipolinis sutrikimas, kliedesiai, bruksizmas (dantų griežimas ir žandikaulio sukandimas), dažnas šlapinimasis ir (arba) skubus poreikis šlapintis (padidėjęs poreikis šlapintis), nikturija (gausesnis šlapinimasis naktį), ūžesys (triuškimas ausyse, pvz., skambėjimas ar zyzimas), su miegu susijęs valgymo sutrikimas, sąmonės netekimas, padidėjęs apetitas, dirglumas, agresija, diskinezija (pvz., nenormalūs, nekontroliuojami galūnių judesiai) ir mintys apie smurtinius veiksmus (įskaitant kitų asmenų sužalojimą), pleiskanos ir padidėjęs lytinis potraukis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xyrem

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Praskiedus preparatą dozavimo taurelėje, preparatą reikia suvartoti per 24 valandas.

Atidarius buteliuką, tai kas liko nesuvartota per 40 valandų, reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xyrem sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra natrio oksibatas. Kiekviename ml tirpalo yra 500 mg natrio oksibato.
- Pagalbinės medžiagos yra išgrynintas vanduo, obuolių rūgštis ir natrio hidroksidas.

Xyrem išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xyrem yra tiekiamas 240 ml talpos gintaro spalvos plastikiniame buteliuke, kuriame yra 180 ml geriamojo tirpalo ir kuris yra uždarytas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kada buteliukas pristatomas, po dangteliu jis yra uždengtas plastiko folijos plėvele. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, į buteliuką įspaudžiamas adapteris (IBIA), plastikinis matavimo švirkštas ir dvi dozavimo taurelės su vaikų sunkiai atidaromais uždoriais.

Xyrem yra skaidrus – šiek tiek spalvą keičiantis tirpalas.

Registruotojas

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Briuselis, Belgija.

Gamintojas

UCB Pharma Ltd, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Jungtinė Karalystė.

Jūs turite gauti Xyrem informacinį paketą iš savo gydytojo, kuriame yra bukletas kaip turite vartoti vaistą, dažniausiai užduodamų klausimų paciento informacinis lapelis ir paciento įspėjamoji kortelė.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>

<-----

IV priedas

Mokslinės išvados ir registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto natrio oksibato (vartojamo per burną) periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Per pranešimų analizės laikotarpį buvo pranešta apie 24 (nesunkius) nikturijos atvejus, ir iš viso pranešta apie 321 atvejį (4 sunkius). Buvo 8 mediciniškai patvirtinti atvejai, kai pranešta apie nikturiją su atitinkama chronologija ir (arba) kai nepageidaujamas poveikis išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą, ir (arba) kai nepageidaujamas poveikis pasikartojė vėl atnaujinus vaistinio preparato vartojimą. Tarp jų buvo 6 atvejai su atitinkama chronologija nuo 1 iki 30 dienų, įskaitant 2 iš jų, kai nepageidaujamas poveikis išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Remiantis bendra apžvalga ir saugumo duomenų įvertinimu bei atsižvelgiant į atvejų skaičių, kurie parodė galimą sąsają laike su nikturijos pasireiškimu vartojant natrio oksibato, atvejus, kai nepageidaujamas poveikis išnyko nutraukus vaistinio preparato vartojimą bei kai nepageidaujamas poveikis pasikartojė vėl atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, ir galimą biologinį padidėjusio skysčio vartojimo tikėtinumą dėl sudėtyje esančios druskos ir tirpinio diurezė dėl druskos kiekio, *PRAC* nusprendė, kad priežastinio ryšio tarp natrio oksibato vartojimo ir nikturijos pasireiškimo atmesti negalima. Todėl, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra natrio oksibato (vartojamo per burną) informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti ir preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje bei pakuotės lapelyje turi būti įrašyta „nikturija“, kurios dažnis nežinomas.

Todėl, atsižvelgdamas į peržiūrėtame (-uose) *PASP* pateiktus duomenis, *PRAC* laikosi nuomonės, kad šie pakeitimai vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra natrio oksibato (vartojamo per burną), informaciniuose dokumentuose yra pagrįsti.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl natrio oksibato (vartojamo per burną), laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra natrio oksibato (vartojamo per burną), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.