

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xyrem 500 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține oxibat de sodiu 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluția orală este limpede până la slab opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul narcolepsiei cu cataplexie la pacienții adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și apoi continuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de somn.

Doze

Doza inițială recomandată este de 4,5 g oxibat de sodiu/zi divizată în două prize egale, a 2,25 g/priză. Doza trebuie ajustată în funcție de eficacitate și toleranță (vezi pct. 4.4) până la maxim 9 g/zi, divizată în două prize egale a 4,5 g/priză, prin creșteri sau scăderi ale dozelor cu 1,5 g/zi (adica 0,75 g/priză). Se recomandă un interval de minim una - două săptămâni între două modificări ale dozelor. Doza de 9 g/zi nu trebuie depășită deoarece la doze de 18 g/zi sau peste există posibilitatea apariției de simptome severe (vezi pct. 4.4).

Nu se vor administra doze unice de 4,5 g decât dacă, prin creșteri succesive ale dozelor, s-a ajuns la acest nivel al dozei ce poate fi administrată.

Dacă se utilizează în mod concomitent oxibat de sodiu și valproat (vezi pct. 4.5), se recomandă o scădere cu 20% a dozei de oxibat de sodiu. Doza inițială recomandată pentru oxibatul de sodiu, atunci când este utilizat concomitent cu valproat, este de 3,6 g pe noapte, administrată în două prize egale de aproximativ 1,8 grame la culcare și aproximativ 1,8 g administrate 2,5-4 ore mai târziu. Dacă utilizarea concomitentă este justificată, trebuie monitorizate răspunsul pacientului și tolerabilitatea, iar doza trebuie adaptată în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu Xyrem

Efectele întreruperii administrării de oxibat de sodiu nu au fost evaluate sistematic în studii clinice controlate (vezi pct. 4.4).

Dacă pacientul întrerupe administrarea medicamentului pentru mai mult de 14 zile consecutive, readministrarea trebuie începută cu doza cea mai mică.

Grupe speciale de pacienți Pacienți vârstnici

În cursul tratamentului cu oxibat de sodiu pacienții vârstnici trebuie să fie atent monitorizați în ceea ce privește alterarea funcțiilor motorii și/sau cognitive (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Doza inițială trebuie să fie redusă la jumătate (înjumătățită) la toți pacienții cu insuficiență hepatică, iar răspunsul la creșterea dozelor trebuie monitorizat cu atenție (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Toți pacienții cu insuficiență a funcției renale trebuie să țină cont de recomandările de regim alimentar referitoare la reducerea aportului de sodiu (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării la copii și adolescenți cu vârsta între 0-18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Xyrem trebuie administrat pe cale orală chiar la culcare și din nou la 2,5- 4 ore mai tarziu. Se recomandă ca ambele doze de Xyrem să fie preparate înainte de culcare. Xyrem este disponibil împreună cu o seringă gradată și 2 măsuri dozatoare a 90 ml cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare doză măsurată de Xyrem trebuie introdusă în măsura dozatoare și diluată cu 60 ml apă înainte de ingestie.

Deoarece alimentele reduc semnificativ biodisponibilitatea oxibatului de sodiu, pacienții trebuie să ia masa cu cel puțin câteva (2-3) ore înainte de prima administrare a Xyrem înainte de culcare. Dozele trebuie administrate într-un interval de 24 de ore de la preparare, iar în caz contrar trebuie eliminate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu depresie majoră.

Pacienții cu deficit de dehidrogenază a semialdehidei succinice.

Pacienții în tratament cu opioide sau barbiturice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Xyrem are potențial de a induce deprimare respiratorie.

Deprimarea respiratorie și a SNC

Oxibatul de sodiu are de asemenea potențial de a produce deprimare respiratorie. Apneea și deprimarea respiratorie au fost observate la un voluntar sănătos după administrarea în condiții de repaus alimentar a unei doze unice de 4,5 g (dublu față de doza inițială recomandată). Pacienții trebuie chestionați referitor la semnele de deprimare a SNC sau a respirației. Este necesară o atenție specială în cazul pacienților cu o afecțiune respiratorie subiacentă. Din cauza riscului crescut de apariție a apneei în somn, pacienții cu indicii de masă corporală (IMC) ≥ 40 Kg/m² trebuie să fie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului cu oxibat de sodiu.

Aproximativ 80 % dintre pacienții la care s-a administrat oxibat de sodiu în cursul studiilor clinice, au menținut utilizarea stimulamentelor SNC. Nu se cunoaște dacă aceasta a afectat respirația în timpul nopții. Înainte de creșterea dozei de oxibat de sodiu (vezi pct. 4.2), medicii trebuie să țină cont de faptul ca apneea de somn apare la până la 50 % dintre pacienții cu narcolepsie.

- *Benzodiazepine*

Dată fiind posibilitatea de creștere a riscului deprimării respiratorii, utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor și oxibatului de sodiu trebuie evitată.

- *Alcool etilic și medicamente deprimante SNC*
Utilizarea combinată a alcoolului etilic sau a oricărui medicament deprimant al SNC, împreună cu oxibatul de sodiu, poate avea ca rezultat potențarea efectelor deprimante SNC ale oxibatului de sodiu, precum și un risc crescut de deprimare respiratorie. De aceea, pacienții trebuie să fie atenționați să nu utilizeze alcool etilic împreună cu oxibat de sodiu.
- *Inhibitori ai gama-hidroxi-butirat (GHB) dehidrogenazei*
Este necesară precauție la pacienții care sunt tratați concomitent cu valproat sau alți inhibitori ai GHB dehidrogenazei, deoarece s-au observat interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice atunci când oxibatul de sodiu este administrat concomitent cu valproat (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă este justificată, trebuie luată în considerație ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2). În plus, trebuie monitorizate răspunsul pacientului și tolerabilitatea, iar doza trebuie să fie adaptată în mod corespunzător.
- *Topiramate*
Au existat observații clinice ale unor cazuri de comă și creșterea concentrației plasmatice a GHB după administrarea concomitentă a oxibatului de sodiu cu topiramate. De aceea, pacienții trebuie să fie atenționați să nu utilizeze topiramatul împreună cu oxibat de sodiu (pct. 4.5).

Potentialul de toxicomanie și dependență

Oxibatul de sodiu, care este o sare de sodiu a GHB, este o substanță cu efect de deprimare a activității sistemului nervos central (SNC), cu potențial binecunoscut de a determina toxicomanie și dependență. Înainte de începerea tratamentului, medicii trebuie să evalueze pacienții în legătură cu antecedentele de toxicomanie și dependență de medicamente. Pacienții trebuie să fie monitorizați de rutină și în cazul în care sunt suspectați de abuz de medicamente, tratamentul cu oxibat de sodiu trebuie să fie întrerupt.

Au existat raportări de cazuri de dependență după utilizarea ilicită a GHB la doze frecvent repetate (18 până la 250 g/zi) în exces față de dozele terapeutice. Deoarece nu există dovezi clare referitoare la apariția dependenței la pacienții cărora li se administrează oxibat de sodiu în doze terapeutice, această posibilitate nu poate fi exclusă.

Pacienții cu porfirie

Utilizarea oxibatului de sodiu este considerată a nu fi sigură în cazul pacienților cu porfirie deoarece s-a demonstrat a fi porfirinogenă atât la animale cât și la sistemele *in vitro*.

Evenimente neuropsihice

În cursul tratamentului cu oxibat de sodiu, pacienții pot deveni confuzi. În acest caz, pacienții trebuie complet evaluați, iar intervenția adecvată se va stabili individual. Alte evenimente neuropsihice pot include anxietate, psihoze, paranoia, halucinații și agitație. Apariția tulburărilor de gândire, inclusiv gânduri de comitere a unor acte de violență (inclusiv de a le face rău altor persoane) și/sau anomaliilor comportamentale în cursul tratamentului cu oxibat de sodiu necesită evaluare atentă și imediată.

Apariția depresiei în cazul pacienților tratați cu oxibat de sodiu necesită evaluare atentă și imediată. Pacienții care au prezentat în antecedente boli depresive și/sau tentativă de suicid trebuie monitorizați cu atenție sporită pentru a se observa apariția simptomelor de depresie pe durata tratamentului cu oxibat de sodiu. Utilizarea de Xyrem este contraindicată în caz de depresie majoră (vezi pct.4.3).

Dacă un pacient prezintă incontinență urinară sau fecală în cursul tratamentului cu oxibat de sodiu, medicul trebuie să ia în considerare începerea investigațiilor pentru a exclude o etiologie subiacentă.

În studiile clinice, la unii pacienți tratați cu oxibat de sodiu s-a raportat somnambulism. Nu este clar dacă unele sau toate aceste episoade sunt datorate somnambulismului adevărat (o parasomnie care apare în timpul somnului non-REM) sau unei alte tulburări medicale specifice. Riscul de accidente sau automutilare trebuie avut în vedere în cazul oricărui pacient cu somnambulism. De aceea, episoadele de somnambulism trebuie complet evaluate luându-se în considerare intervențiile adecvate.

Aportul de sodiu

Pacienții în tratament cu oxibat de sodiu vor avea un aport zilnic suplimentar de sodiu care se situează între 0,82 g (pentru o doză de 4,5 g/zi Xyrem) până la 1,6 g (pentru o doză de 9 g/zi Xyrem). De aceea, recomandările alimentare de reducere a aportului de sodiu trebuie luate în considerație în conducerea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială sau funcție renală alterată (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici

Există o experiență limitată referitoare la utilizarea oxibatului de sodiu în cazul vârstnicilor. De aceea, pacienții vârstnici trebuie atent monitorizați în ceea ce privește alterarea funcțiilor motorii și/sau cognitive în cursul tratamentului cu oxibat de sodiu.

Pacienți cu epilepsie

Au fost observate convulsii la pacienții tratați cu oxibat de sodiu. La pacienții cu epilepsie, siguranța și eficacitatea utilizării nu au fost stabilite; de aceea, tratamentul în cazul acestora nu este recomandat.

Efectele de rebound și sindromul de întrerupere

Efectele apărute la întreruperea oxibatului de sodiu nu au fost evaluate sistematic în studii clinice controlate. La unii pacienți, la oprirea tratamentului cu oxibat de sodiu cataplexia poate reapare cu o frecvență mai mare; totuși aceasta se poate datora variabilității normale a afecțiunii. Deși experiența din studiile clinice cu oxibat de sodiu la pacienții narcoleptici/cataplexici la doze terapeutice nu arată dovezi clare ale sindromului de întrerupere, în rare cazuri după întreruperea tratamentului cu GHB au fost observate evenimente ca insomnie, cefalee, anxietate, amețeli, tulburări ale somnului, somnolență, halucinații și tulburări psihotice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Consumul de alcool etilic în asociere cu tratamentul cu oxibat de sodiu poate determina potențarea efectului de deprimare a sistemului nervos central exercitat de oxibatul de sodiu. Pacienții trebuie avertizați împotriva utilizării oricărui fel de băuturi alcoolice în asociere cu oxibatul de sodiu.

Oxibatul de sodiu nu trebuie utilizat în asociere cu hipnotice sedative sau alte deprimante ale SNC.

Sedative hipnotice

Studiile privind interacțiunile medicamentoase efectuate la adulți sănătoși între oxibat de sodiu (o doză unică de 2,25 g) și lorazepam (o doză unică de 2 mg) și tartratul de zolpidem (o doză unică de 5 mg) au demonstrat că nu există interacțiuni farmacocinetice. Creșterea somnolenței a fost observată după administrarea concomitentă de oxibat de sodiu (2,25 g) și lorazepam (2 mg). Interacțiunea farmacodinamică cu zolpidemul nu a fost evaluată. Când doze mai mari de oxibat de sodiu de până la 9 g/zi sunt combinate cu doze mai mari de hipnotice (în intervalul dozelor recomandate) nu pot fi excluse interacțiuni farmacodinamice asociate cu simptome de depresie a SNC și/sau depresie respiratorie (vezi pct. 4.3).

Tramadol

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase la adulții sănătoși între oxibatul de sodiu (o doză unică de 2,25 g) și tramadol (o doză unică de 100 mg) a demonstrat că nu există interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice. Când doze mai mari de oxibat de sodiu de până la 9 g/zi sunt combinate cu doze mai mari de opioide (în intervalul dozelor recomandate) nu pot fi excluse interacțiuni farmacodinamice asociate cu simptome de depresie a SNC și/sau depresie respiratorie (vezi pct. 4.3).

Antidepresive

Studiile la adulți sănătoși privind interacțiunile medicamentoase au demonstrat că nu există interacțiuni farmacocinetice între oxibatul de sodiu (o doză unică de 2,25 g) și antidepresive, clorhidratul de protriptilină (o doză unică de 10 mg) și duloxetin (60 mg la starea de echilibru). Nu s-a observat niciun efect suplimentar asupra somnolenței atât în cazul administrării doar a oxibatului de sodiu în doză unică (2,25 g) cât și în cazul administrării oxibatului de sodiu (2,25 g) în

combinație cu duloxetina (60 mg la stare de echilibru). Antidepresivele au fost utilizate în tratamentul cataplexiei. Un posibil efect aditiv al antidepresivelor și oxibatului de sodiu nu poate fi exclus. Frecvența reacțiilor adverse a crescut când oxibatul de sodiu a fost administrat concomitent cu antidepresive triciclice.

Modafinil

Un studiu privind interacțiunile medicamentoase la adulții sănătoși între oxibatul de sodiu (o doză unică de 4,5 g) și modafinil (o doză unică de 200 mg) a demonstrat că nu există interacțiuni farmacocinetice. Oxibatul de sodiu a fost administrat concomitent cu medicamente stimulante ale SNC la aproximativ 80 % dintre pacienții înrolați în studii clinice pe narcolepsie. Nu se cunoaște dacă aceasta afectează respirația în timpul nopții.

Omeprazol

Administrarea asociată a omeprazolului nu are efecte semnificative clinic asupra farmacocineticii oxibatului de sodiu. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei oxibatului de sodiu în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai pompei de protoni.

Ibuprofen

Studiile de interacțiune medicamentoasă la adulți sănătoși nu au demonstrat nicio interacțiune farmacocinetică între oxibatul de sodiu și ibuprofen (antiinflamator nesteroidian).

Diclofenac

Studiile de interacțiune medicamentoasă la adulți sănătoși nu au demonstrat nicio interacțiune farmacocinetică între oxibatul de sodiu și diclofenac. Administrarea concomitentă a oxibatului de sodiu și a diclofenacului la voluntari sănătoși a redus deficitul de atenție în comparație cu administrarea Xyrem ca monoterapie, măsurat prin teste psihometrice.

Inhibitori ai GHB dehidrogenazei

Deoarece oxibatul de sodiu este metabolizat de GHB dehidrogenază, există un risc potențial de interacțiune cu medicamentele care stimulează sau inhibă enzima (de ex. valproat, fenitoină sau etosuximidă) (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a oxibatului de sodiu (6 g pe zi) cu valproat (1250 mg pe zi) a avut ca rezultat o creștere a expunerii sistemice la oxibatul de sodiu cu aproximativ 25%, fără nicio modificare semnificativă a C_{max} . Nu s-a observat niciun efect asupra farmacocineticii valproatului. Efectele farmacodinamice rezultate, incluzând creșterea alterării funcției cognitive și a somnolenței, au fost mai mari la administrarea concomitentă decât cele observate la administrarea individuală a fiecărui medicament. Dacă utilizarea concomitentă este justificată, trebuie monitorizate răspunsul pacientului și tolerabilitatea și trebuie realizate ajustări ale dozei dacă este necesar (vezi pct. 4.2).

Topiramat

Nu pot fi excluse unele posibile interacțiuni farmacodinamice și farmacocinetice atunci când oxibatul de sodiu este utilizat concomitent cu topiramat, deoarece s-au raportat cazuri de comă și creștere a concentrației plasmatică a GHB la pacienți aflați sub tratament concomitent cu oxibat de sodiu și topiramat (pct. 4.4).

Studiile *in vitro* pe culturi de microzomi de ficat uman arată că oxibatul de sodiu nu inhibă semnificativ activitățile izoenzimelor umane (vezi pct.5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au adus dovezi ale teratogenității, dar s-a observat embrioletalitate atât în studiile la șobolan cât și la iepure. (vezi pct.5.3).

Datele obținute de la un număr limitat de gravide expuse în primul trimestru de sarcină indică posibilitatea unui risc crescut de avort spontan. Până în prezent nu sunt disponibile alte date

epidemiologice relevante. Datele limitate referitoare la utilizarea la gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu arată toxicitate malformativă fetală/neonatală a oxibatului de sodiu.

Utilizarea oxibatului de sodiu nu este recomandată în timpul sarcinii.

Alaptarea

Oxibatul de sodiu și / sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Au fost observate modificări ale tiparelor de somn la sugarii alăptați de la mamele expuse, care pot fi în concordanță cu efectele oxibatului de sodiu asupra sistemului nervos. Oxibatul de sodiu nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectul oxibatului de sodiu asupra fertilitatii. Studii la șobolani masculi și femele folosind doze de până la 1000 mg/kg și zi de GHB nu au prezentat nicio dovadă a vreunui efect advers asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Oxibatul de sodiu are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Timp de cel puțin 6 ore după administrarea oxibatului de sodiu, pacienții nu trebuie să desfășoare activități care necesită concentrare mentală completă sau coordonare motorie, cum este în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.

Când pacienților li se administrează pentru prima dată oxibat de sodiu, până când aceștia își dau seama dacă acest medicament determină unele efecte reziduale în ziua următoare, trebuie să fie extrem de precauți la conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor grele sau la realizarea oricărei alte activități care poate fi periculoasă sau care necesită concentrare mentală completă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt amețeli, greață și cefalee, toate apărând la 10 % până la 20 % dintre pacienți. Cele mai severe reacții adverse sunt tentativă de sinucidere, psihoză, depresie respiratorie și convulsii.

Siguranța și eficacitatea oxibatului de sodiu pentru tratamentul simptomelor de narcolepsie au fost stabilite în patru studii clinice multicentrice, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu grupuri paralele, la pacienți cu narcolepsie cu cataplexie, cu excepția unui singur studiu la care cataplexia nu a fost necesară pentru înrolare. Două studii de fază 3 și un studiu de fază 2, dublu-orb, cu grupuri paralele, placebo-controlate, au fost efectuate pentru a evalua indicația oxibatului de sodiu pentru fibromialgie. În plus, au fost realizate studii de interacțiune medicament-medicament, încrucișate, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu ibuprofen, diclofenac și valproat, la subiecți sănătoși și sunt prezentate în rezumat la pct. 4.5.

Pe lângă reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice, au fost raportate reacții adverse și în experiența ulterioară punerii pe piață. Nu este întotdeauna posibil să se estimeze în mod fiabil frecvența incidenței lor în populația de tratat.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Efectele adverse sunt enumerate în conformitate cu Sistemul MedDRA de clasificare pe Clase și Organe.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10,000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității lor

Infecții și infestări

Frecvente: rinofaringită, sinuzită

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: anorexie, scăderea apetitului alimentar

Cu frecvență necunoscută: deshidratare, creștere a apetitului alimentar

Tulburări psihice

Frecvente: depresie, cataplexie, anxietate, activitate onirică anormală, stare de confuzie, dezorientare, coșmaruri, somnambulism, tulburări de somn, insomnie, insomnie mediană, nervozitate

Mai puțin frecvente: intenție de suicid, ideeație de omucidere, agresivitate, psihoze, paranoia, halucinații, gândire anormală, agitație, insomnie inițială

Cu frecvență necunoscută: ideeație suicidară, stare euforică, tulburare de alimentație legată de somn, atac de panică, manie/tulburare bipolară, delir, bruxism, iritabilitate și libido crescut.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli, cefalee

Frecvente: paralizie de somn, somnolență, tremor, tulburări de echilibru, tulburări de atenție, hipoestezii, parestezii, sedare, disgeuzie

Mai puțin frecvente: mioclonii, amnezie, sindromul picioarelor neliniștite

Cu frecvență necunoscută : convulsii, pierdere a conștienței, diskinezie

Tulburări oculare

Foarte frecvente: vedere încețoșată

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: vertij

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Frecvente: palpitații

Tulburări vasculare

Frecvente: hipertensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee, sforăit, congestie nazală

Cu frecvență necunoscută: deprimare respiratorie, apnee în somn

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață (frecvența apariției acesteia este mai mare la femei decât la bărbați)

Frecvente: vărsături, diaree, dureri în etajul abdominal superior

Mai puțin frecvente: incontinență fecală

Cu frecvență necunoscută: xerostomie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: hiperhidroză, erupții cutanate tranzitorii

Cu frecvență necunoscută: urticarie, angioedem, seboree

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv
Frecvente: dureri articulare, spasme musculare, dorsiții

Tulburări renale și ale căilor urinare
Frecvente: enurezis nocturn, incontinență urinară
Cu frecvență necunoscută: polakiurie/senzație de micțiune imperioasă, nicturie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
Frecvente: astenie, fatigabilitate, stare ebriasă, edem periferic

Investigații diagnostice
Frecvente: creșterea tensiunii arteriale, scădere în greutate

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate
Frecvente: cădere

Descrierea unor reacții adverse selecționate
La unii pacienți, cataplexia poate reapare cu o frecvență mai mare după încetarea tratamentului cu oxibat de sodiu; aceasta se poate datora totuși variabilității normale a acestei afecțiuni. Deși experiența din studiile clinice cu doze terapeutice de oxibat de sodiu la pacienții narcoleptici/cataplexici nu a demonstrat clar existența unui sindrom de întrerupere, în rare cazuri, la întreruperea tratamentului cu GHB au fost observate reacții adverse ca insomnie, cefalee, anxietate, amețeli, tulburări ale somnului, somnolență, halucinații și tulburări psihotice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Informațiile despre semnele și simptomele asociate supradozei oxibatului de sodiu sunt limitate. Cele mai multe informații au fost furnizate de utilizarea ilicită a GHB. Oxibatul de sodiu este o sare a GHB. Evenimentele asociate sindromului de întrerupere au fost observate la doze în afara intervalului terapeutic.

Simptome
Pacienții au prezentat grade variate de alterare a stării de conștiență care pot fluctua rapid între stare confuzională agitată combativă cu ataxie și comă. Pot fi de asemenea observate emeză (chiar însoțită de alterarea stării de conștiență), diaforeză, cefalee și alterarea funcțiilor psihomotorii. A fost raportată vedere încețoșată. La doze mari s-a observat o creștere a gradului de profunzime a comei. Au fost raportate mioclonii și convulsii tonico-clonice. Au existat raportări de alterare a frecvenței și profunzimii mișcărilor respiratorii și deprimare respiratorie care poate pune viața în pericol necesitând intubare și ventilație. Au fost observate respirație Cheyne-Stokes și apnee. Starea de inconștiență și hipotonia musculară pot fi însoțite de bradicardie și hipotermie reflexe tendinoase rămânând intacte. Bradicardia a răspuns la administrarea intravenoasă de atropină.

Tratament
Lavajul gastric poate fi luat în considerare dacă se suspectează intoxicație cu mai multe substanțe. Deoarece emeza poate apărea și în condițiile alterării stării de conștiență, pacientul va fi așezat într-o poziție adecvată (lateral stânga), iar căile aeriene vor fi protejate prin intubare. Deși reflexul faringian poate fi absent la pacienții în comă profundă, chiar și pacienții în stare de inconștiență pot deveni refractari la intubare și trebuie luată în considerare o inducție secvențială rapidă (fără utilizarea sedativelor).

Nu se poate aștepta ca administrarea de flumazenil să determine reversibilitatea efectelor de deprimare nervos-centrală ale oxibatului de sodiu. Nu există dovezi suficiente pentru a recomanda utilizarea naloxonei ca tratament al supradozajului cu GHB. Utilizarea hemodializei și a altor forme de îndepărtare extracorporală a medicamentului nu au fost studiate în cazul supradozajului cu oxibat de sodiu. Totuși, datorită metabolizării rapide a oxibatului de sodiu, aceste măsuri nu reprezintă o garanție.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX04

Oxibatul de sodiu este un depresor al sistemului nervos central, care reduce somnolența excesivă din timpul zilei și cataplexia, la pacienții cu narcolepsie și modifică arhitectura somnului reducând somnul fragmentat din timpul nopții. Mecanismul exact prin care oxibatul de sodiu își exercită efectul nu este cunoscut, totuși se consideră că acesta acționează prin stimularea fazei de somn cu unde lente (delta) și prin consolidarea somnului nocturn. Administrarea oxibatului de sodiu înainte de somnul nocturn prelungește stadiile 3 și 4 și crește latența somnului, reducând frecvența instalării perioadelor REM ale somnului (SOREMPs). Pot fi implicate și alte mecanisme, care nu au fost încă elucidate.

Datele obținute în studiile clinice arată că mai mult de 80 % dintre pacienți au continuat administrarea concomitentă a stimulamentelor.

Eficacitatea oxibatului de sodiu în tratamentul simptomelor de narcolepsie a fost stabilită în patru studii multicentrice, randomizate, dublu orb, controlate placebo, cu grupuri paralele (studiul 1, 2, 3 și 4), la pacienți cu narcolepsie și cataplexie, cu excepția celui de-al doilea studiu în care cataplexia nu a fost un criteriu pentru înrolare. Utilizarea concomitentă a stimulamentelor SNC a fost permisă în toate studiile (cu excepția studiului 2, în etapa de tratament activ); în toate studiile, cu excepția studiului 2, administrarea antidepressivelor a fost oprită înainte de începerea tratamentului activ. În fiecare studiu, doza zilnică totală a fost divizată în două prize egale. Prima doză a fost administrată în fiecare seară la culcare, iar a doua 2,5-4 ore mai târziu.

Tabel 1

Rezumatul studiilor clinice efectuate cu oxibat de sodiu în tratamentul narcolepsiei

Studiu	Eficacitate primară	Numărul subiecților	Eficacitate secundară	Durată	Tratament activ și doză (g/zi)
Studiul 1	SED (SSE); CGIc	246	TMSV/arhitectura somnului/cataplexie/episoade de somn diurn/RFCs	8 săptămâni	Xyrem 4,5-9
Studiul 2	SED (TMSV)	231	Arhitectura somnului/SSE/ICGS/episoade de somn diurn	8 săptămâni	Xyrem 6-9 Modafinil 200-600 mg
Studiul 3	Cataplexie	136	SED / (SSE)/ICGS/episoade de somn diurn	4 săptămâni	Xyrem 3-9
Studiul 4	Cataplexie	55	Fără	4 săptămâni	Xyrem 3-9

SED – Somnolență excesivă diurnă; SSE – Scala de somnolență Epworth; TMSV – Test de menținere a stării de veghe; episoade de somn diurn: numărul de episoade neprevăzute de somn diurn; ICGS – Impresia clinică globală a schimbării; RFCs – rezultate funcționale ale chestionarului pentru somn.

Studiul 1 a înrolat 236 pacienți narcoleptici și a cuprins o perioadă de o săptămână de creștere progresivă a dozelor.

Criteriul primar de evaluare a eficacității a constat în modificarea somnolenței excesive diurne măsurată pe Scala de somnolență Epworth (SSE) și modificarea globală a severității simptomelor narcolepsiei, evaluată de investigator utilizând Impresia clinică globală a schimbării (ICGS).

Tabel 2
Rezumatul rezultatelor SSE din studiul 1

Scala de somnolență Epworth (SSE; valori între 0-24)				
<u>Grupul în funcție de doză [g/zi (nr)]</u>	Valori inițiale	Valori finale	Valoarea mediană a modificării față de valorile inițiale	Modificarea față de valorile inițiale comparată cu placebo (valoare p)
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	<0,001

Tabel 3
Rezumatul rezultatelor ICGS din studiul 1

Impresia clinică globală a schimbării (ICGS)		
<u>Grupul în funcție de doză [g/zi (nr)]</u>	Pacienți care au răspuns* nr (%)	Modificarea față de valorile inițiale comparată cu placebo (valoare p)
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	<0,001
9 (55)	30 (54,4)	<0,001

*Datele testului de Impresie clinică globală a schimbării au fost analizate definind drept pacienți care au răspuns, acei pacienți a căror stare s-a îmbunătățit mult și foarte mult.

Studiul 2 a comparat efectele administrării orale de oxibat de sodiu, modafinil și oxibat de sodiu + modafinil față de placebo, în tratamentul somnolenței diurne din narcolepsie. Pe parcursul perioadei dublu-orb cu durată de 8 săptămâni, pacienții au primit modafinil în dozele anterior stabilite sau echivalent placebo. Doza de oxibat de sodiu sau echivalent placebo a fost de 6 g/zi în primele 4 săptămâni, apoi a crescut la 9 g/zi în următoarele 8 săptămâni. Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost somnolența excesivă diurnă, măsurată prin răspunsul obiectiv din TMSV.

Tabel 4
Rezumatul rezultatelor TMSV din studiul 2

STUDIUL 2				
<u>Grupul în funcție de doză</u>	Valori inițiale	Valori finale	Valoarea mediană a modificării față de valorile inițiale	Valori finale comparate cu placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Oxibat de sodiu (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Oxibat de sodiu + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

În studiul 3 au fost înrolați 136 pacienți narcoleptici cu cataplexie moderată până la severă (cu o valoare mediană de 21 atacuri de cataplexie pe lună) la începutul perioadei de evaluare. Criteriul primar de evaluare a eficacității în acest studiu a fost frecvența crizelor de cataplexie.

Tabel 5
Rezumatul rezultatelor din studiul 3

Doze	Numărul subiecților	Crize de cataplexie		
		Valori inițiale	Valoarea mediană a modificării față de valorile inițiale	Modificarea față de valorile inițiale comparată cu placebo (valoarea p)
Studiul 3				
		Media crizelor/ săptămână		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/zi	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/zi	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/zi	33	23,5	-16	0,0008

În studiul 4 au fost înrolați 55 pacienți narcoleptici cărora li s-a administrat oxibat de sodiu (studiu deschis) timp de 7-44 luni. Pacienții au fost randomizați fie să continue tratamentul cu oxibat de sodiu în doză stabilă, fie să li se administreze placebo. Studiul 4 a fost conceput special pentru a evalua eficacitatea continuă a oxibatului de sodiu, la administrarea pe termen lung. Criteriul primar de evaluare a eficacității în acest studiu a fost frecvența crizelor de cataplexie.

Tabel 6
Rezumatul rezultatelor din studiul 4

Grup de tratament	Numărul de pacienți	Atacuri de cataplexie		
		Valori inițiale	Valoarea mediană a modificării față de valorile inițiale	Modificarea față de valorile inițiale comparată cu placebo (valoarea p)
Studiul 4				
		Numărul mediu de crize/2 săptămâni		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Oxibat de sodiu	26	1,9	0	<u>p<0,001</u>

În studiul 4, răspunsul a fost numeric similar pentru pacienții tratați cu doze de 6 și 9 g/zi, însă nu s-a observat nici un efect la pacienții tratați cu doze mai mici de 6 g/zi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Oxibatul de sodiu este rapid și aproape complet absorbit după administrarea orală; absorbția este întârziată și redusă de alimentele bogate în grăsimi. Se elimină în special prin metabolizare, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 0,5 până la 1 oră. Farmacocinetica nu este lineară, cu o arie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) crescând de 3,8 ori când doza este dublată de la 4,5 g la 9 g. Farmacocinetica nu este alterată prin administrări repetate.

Absorbția: oxibatul de sodiu este absorbit rapid după administrarea orală, cu o biodisponibilitate absolută de aproximativ 88 %. În medie, concentrația plasmatică maximă (primul și al 2-lea vârf) după administrarea a 9 g/zi divizată în două prize egale la interval de 4 ore, a fost de 78 și respectiv 142 μg/ml. În opt studii farmacocinetice, timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime (Tmax) s-a situat în medie între 0,5 și 2 ore. După administrarea orală valorile concentrației plasmatice de oxibat de sodiu au crescut mai mult decât proporțional cu creșterea dozei. Doze unice mai mari de 4,5 g nu au fost studiate. Administrarea oxibatului de sodiu imediat după o masă bogată în grăsimi a determinat întârzierea absorbției (în medie Tmax a crescut de la 0,75 ore la 2 ore) și o reducere a concentrației plasmatice maxime (Cmax) cu o medie de 58% și a expunerii sistemice (ASC) cu 37%.

Distribuția: oxibatul de sodiu este un compus hidrofilic cu un volum de distribuție aparent cuprins în medie între 190-384 ml/kg. La concentrații de oxibat de sodiu situându-se între 3 și 300 μg/ml, mai puțin de 1 % se leagă de proteinele plasmatiche.

Metabolizarea : studiile la animale arată că metabolizarea este calea principală de eliminare a oxibatului de sodiu, cu producere de dioxid de carbon și apă pe calea ciclului acidului tricarboxilic (Krebs) și secundar, prin β-oxidare. Calea principală implică o enzimă citoplasmatică NADP+dependentă, GHB dehidrogenaza, care catalizează transformarea oxibatului de sodiu în semialdehidă succinică, transformată apoi în acid succinic de dehidrogenaza semialdehidei succinice. Acidul succinic intră în ciclul Krebs unde este metabolizat în dioxid de carbon și apă. O a doua enzimă mitocondrială oxidoreductaza, o transhidrogenază, catalizează de asemenea conversia în aldehida succinică, în prezența α-ketoglutaratului. O cale alternativă de biotransformare implică β-oxidarea via 3,4-dihidroxi-butirat la acetyl CoA, care de asemenea intră în ciclul acidului citric, cu formare de dioxid de carbon și apă. Nu au fost identificați metaboliți activi.

Studiile *in vitro* pe culturi de microzomi din ficatul uman indică faptul că oxibatul de sodiu nu inhibă semnificativ activitatea izoenzimelor umane : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A până la concentrația de 3 mM (378 μg/ml). Aceste valori ale concentrației sunt considerabil mai mari decât valorile atinse la doze terapeutice.

Eliminarea: clearance-ul oxibatului de sodiu se realizează aproape complet prin biotransformarea în dioxid de carbon, eliminat prin expirație. În medie, mai puțin de 5 % din medicamentul netransformat apare în urină la om în 6 până la 8 ore după administrare. Excreția prin scaun este neglijabilă.

Pacienți vârstnici

La un număr limitat de pacienți cu vârsta peste 65 ani farmacocinetica oxibatului de sodiu nu a fost diferită comparativ cu pacienții mai tineri de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica oxibatului de sodiu la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu a fost studiată.

Insuficiență renală

Datorită faptului că rinichiul nu are un rol semnificativ în excreția oxibatului de sodiu, nu au fost realizate studii de farmacocinetică la pacienții cu disfuncții renale; nu este de așteptat nici un efect al funcției renale asupra farmacocineticii oxibatului de sodiu.

Insuficiență hepatică

Oxibatul de sodiu suferă un metabolism presistemic (efect de prim pasaj hepatic) semnificativ. După o singură doză orală de 25 mg/kg, valorile ASC au fost duble la pacienții cirofici, cu un clearance oral aparent redus de la 9,1 la adulții sănătoși la 4,5 și 4,1 ml/min și kg la pacienții din clasa A (fără ascită) și, respectiv clasa C (cu ascită). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost semnificativ mai mare la pacienții din clasa C și clasa A față de subiecții de control (medie a t_{1/2} de 59 și 32 versus 22 minute). Doza de inițiere trebuie să fie scăzută la jumătate la toți pacienții cu insuficiență hepatică, iar răspunsul la creșterile dozei trebuie să fie atent monitorizat (vezi pct. 4.2).

Rasa

Efectul rasei asupra metabolismului nu a fost studiat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea repetată a oxibatului de sodiu la șobolani (90 zile și 26 săptămâni) și câini (52 săptămâni) nu a evidențiat modificări semnificative ale parametrilor biochimici și nici alterări micro- și macropsopice. Semnele clinice determinate de tratament au fost în principal sedare, reducerea consumului alimentar și secundar, modificări ale greutateii, creșterea greutateii corporale și creșterea greutateii organelor. Nivelul de expunere la care nu se observă reacții adverse la șobolani și câini a fost mai redus (~ 50%) decât la om. Oxibatul de sodiu a fost non-mutagen și non-clastogen în studiile *in vitro* și *in vivo*.

Gamma butirlactona (GBL), un precursor al GBH testat la expuneri similare cu cele așteptate la om (de 1,21-1,64 ori) a fost clasificată de NTP ca necarcinogenă la șobolani și echivoc carcinogenă la șoareci, ca urmare a unei creșteri ușoare a feocromocitomului, lucru dificil de interpretat datorită mortalității importante în grupul la care s-a administrat doza superioară. Într-un studiu asupra carcinogenității oxibatului la șobolani, nu s-a identificat nicio asociere a compusului cu tumora. GHB nu are efect asupra împerecherii, fertilității generale sau spermogramei și nu a produs toxicitate embrio-fetală la șobolani expuși la doze de până la 1000 mg/kg și zi (de 1,64 ori expunerea umană calculată la animale negestante). Mortalitatea perinatală a fost crescută și greutatea medie a produsului de concepție a fost scăzută la animalele cărora li s-au administrat doze mari în cursul perioadei de alăptare. Asocierea acestor defecte de dezvoltare cu toxicitatea maternă nu a putut fi stabilită. La iepuri, s-a observat o slabă fetotoxicitate.

Studiile de tip discriminativ au arătat că GHB produce un stimul discriminativ unic, care în unele privințe este similar cu cel al alcoolului etilic, morfinei și anumitor medicamente GABA-mimetice. Studiile de autoadministrare la șobolani, șoareci și maimuțe au determinat rezultate contradictorii, în timp ce toleranța la GHB și toleranța încrucișată cu alcoolul etilic și baclofenul au fost clar demonstrate la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă purificată
Acid malic pentru ajustarea pH-ului
Hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

După prima deschidere a flaconului : 40 zile

După diluarea în măsura dozatoare, preparatul trebuie utilizat în 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită precauții speciale pentru păstrare.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare vezi pct 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare

180 ml soluție într-un flacon de 240 ml, de formă ovală din PE, de culoare brună care este livrat cu un sigiliu din folie de plastic cu sistem de închidere din PEÎD/polipropilenă securizat pentru copii, captușit cu un strat interior din celuloză.

Fiecare cutie de carton conține un flacon, un adaptor, un dispozitiv gradat de măsurare (seringă de polipropilenă), două măsuri dozatoare de polipropilenă și două capace cu filet cu sistem de închidere din PEJD securizat pentru copii.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/312/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizari: 13 Octombrie 2005
Data ultimei autorizari: 08 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

UCB Pharma Ltd
208 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 3WE
Marea Britanie

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală specială și restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) va dezvolta un program educațional pentru Xyrem pentru a se asigura că medicii care intenționează să prescrie Xyrem au cunoștință despre dozele de Xyrem și despre riscurile importante. Cele patru componente ale acestui program cuprinzător sunt:

- Listă de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății (formulare de inițiere a tratamentului): pentru a le aminti medicilor să verifice contraindicațiile, atenționările și precauțiile din RCP și pentru a evidenția în mod specific faptul că Xyrem poate provoca deprimarea SNC și depresie respiratorie, că alcoolul poate avea ca rezultat potențarea deprimării SNC și că Xyrem are potențial de abuz.

- Foaie de Informații pentru Pacienți cu Întrebări Frecvente (FAQ): pentru a le furniza pacienților răspunsuri la unele întrebări pe care le-ar putea avea despre administrarea Xyrem.
- Broșură Cum să Luați Xyrem (care să-i fie dată pacientului): pentru a le furniza pacienților informații referitoare la utilizarea Xyrem.
- Card de Alertă pentru Pacient (care să-i fie dat pacientului): pentru a le aminti pacienților, medicilor și/sau farmaciștilor informațiile importante despre siguranță referitoare la utilizarea Xyrem.

DAPP a stabilit un program de distribuție controlată care sporește mijloacele de control existente pentru Xyrem, pentru a facilita disponibilitatea la populația avută în vedere reprezentat de cea a pacienților cu narcolepsie, reducând în același timp la minim riscul utilizării Xyrem de către cei care încearcă să abuzeze de el.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR
Cutie și flacon

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xyrem 500 mg/ml soluție orală
oxibat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține oxibat de sodiu 500 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Un flacon a 180 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Medicamentul trebuie utilizat în termen de 40 de zile de la prima deschidere.
După diluarea în măsura dozatoare preparatul trebuie utilizat în 24 de ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/312/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Xyrem 500 mg/ml **(numai pentru cutie)**

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Urmatoarea declaratie trebuie să fie inclusă în această secțiune în gri-umbrīt:
<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xyrem 500 mg/ml soluție orală

Oxibat de sodiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Xyrem și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xyrem
3. Cum să luați Xyrem
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xyrem
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xyrem și pentru ce se utilizează

Xyrem conține substanța activă oxibat de sodiu. Xyrem acționează prin consolidarea somnului nocturn, deși mecanismul acestei acțiuni nu este cunoscut exact.

Xyrem este utilizat pentru tratamentul narcolepsiei cu cataplexie la adulți.

Narcolepsia este o tulburare de somn care poate include episoade de somn instalat brusc în timpul orelor normale de veghe, ca și cataplexie, paralizia de somn, halucinații și somn superficial. Cataplexia se manifestă prin instalarea bruscă a slăbiciunii musculare sau paraliziei, fără pierderea stării de conștiență, ca răspuns la reacții emoționale bruște de furie, frică, bucurie, râs sau surpriză.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xyrem

Nu luați Xyrem:

- dacă sunteți alergic la oxibatul de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6);
- dacă aveți un deficit de dehidrogenază a semialdehidei succinice (o tulburare metabolică rară);
- dacă suferiți de depresie majoră;
- dacă urmați un tratament cu medicamente opioide sau barbiturice.

Atenționări și precauții:

Înainte să luați Xyrem, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- dacă aveți tulburări respiratorii sau pulmonare (și în special dacă sunteți obezi), pentru că Xyrem poate produce dificultăți în respirație;
- dacă aveți sau dacă ați avut în trecut tulburări depresive;
- dacă aveți insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială (tensiune arterială mare), afecțiuni hepatice sau renale poate fi necesară ajustarea dozelor;
- dacă ați avut în trecut probleme de dependență de medicamente;
- dacă suferiți de epilepsie, deoarece utilizarea Xyrem nu este recomandată în această afecțiune;
- dacă aveți porfirie (o tulburare metabolică mai puțin frecventă).

Dacă oricare dintre cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră, spuneți medicului înainte de a utiliza Xyrem.

Dacă în timpul tratamentului cu Xyrem prezentați episoade de enurezis și incontinență (de materii fecale și de urină), confuzie, halucinații, episoade de somnambulism sau gândire anormală, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră. Aceste reacții sunt mai puțin frecvente și dacă apar, sunt de obicei de intensitate redusă până la moderată.

Dacă sunteți în vârstă, medicul dumneavoastră vă va monitoriza atent starea pentru a verifica dacă Xyrem determină efectele dorite.

Xyrem are un potențial binecunoscut de a determina dependență. Cazuri de dependență au apărut după utilizarea ilicită a oxibatului de sodiu.

Medicul dumneavoastră vă va întreba dacă ați abuzat vreodată de droguri înainte de a începe să luați Xyrem și în timp ce utilizați acest medicament.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților.

Alte medicamente și Xyrem

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Xyrem, în special nu trebuie luat în același timp cu medicamente care induc somnul sau care reduc activitatea sistemului nervos central (sistemul nervos central este aceea parte a corpului formată din creier și măduva spinării).

De asemenea trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele tipuri de medicamente:

- medicamente care sunt stimulante ale sistemului nervos central și antidepresive
- medicamente care pot fi prelucrate într-un mod similar de către organism (de exemplu, valproat, fenitoină sau etosuximidă, care sunt utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive)
- topiramate (utilizat pentru tratamentul epilepsiei)
- Dacă luați valproat, doza dumneavoastră zilnică de Xyrem va trebui să fie ajustată (vezi punctul 3), deoarece poate conduce la interacțiuni.

Xyrem împreună cu alimente, băuturi și alcool

Nu trebuie să consumați alcool etilic în cursul tratamentului cu Xyrem deoarece alcoolul poate intensifica efectele acestuia.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Au fost foarte puține femei care au luat Xyrem în timpul sarcinii și câteva dintre ele au avut avorturi spontane. Riscul de a lua Xyrem în timpul sarcinii nu este cunoscut și deci utilizarea Xyrem la gravide sau la femeile care încearcă să rămână gravide nu este recomandată.

Pacientele care iau Xyrem nu trebuie să alăpteze deoarece se știe că Xyrem trece în laptele matern. Modificări ale tiparelor de somn au fost observate la sugarii alăptați de la mamele expuse.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Xyrem vă afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje sau aparate. Nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje grele sau nu desfășurați orice activitate care poate fi periculoasă sau care

necesită atenție timp de cel puțin 6 ore după ce luați Xyrem. Când începeți pentru prima dată tratamentul cu Xyrem, până când aflați dacă vă produce somnolență în ziua următoare, fiți extrem de precaut când conduceți vehicule, folosiți utilaje grele sau faceți orice altceva ce poate fi periculos sau necesită întreaga dumneavoastră atenție.

Xyrem conține sodiu

Pe durata tratamentului trebuie să vă monitorizați consumul de sare, deoarece Xyrem conține sodiu (care se regăsește în sarea de masă) și care vă poate dăuna dacă ați avut în trecut tensiune arterială mare, probleme cardiace sau renale. Două doze de 2,25 g oxibat de sodiu luate în fiecare noapte, conțin 0,82 g sodiu, iar două doze de 4,5 g oxibat de sodiu luate în fiecare noapte, conțin 1,6 g sodiu. Poate fi necesar să vă diminueați consumul alimentar de sare.

3. Cum să luați Xyrem

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza inițială recomandată este de 4,5 g/zi divizată în două prize egale a 2,25 g/priză. Medicul dumneavoastră vă poate crește treptat doza până la un maximum de 9 g/zi administrată în două prize egale a 4,5 g/priză.

Luați Xyrem pe cale orală de două ori în fiecare noapte. Luați prima doză înainte să vă culcați și următoarea doză 2,5-4 ore mai târziu. Poate fi nevoie să programați alarma ceasului pentru a fi sigur că vă treziți să luați cea de a doua doză. Alimentele scad cantitatea de Xyrem absorbită de organism. De aceea, cel mai bine este să luați Xyrem la un interval fix de două-trei ore după masă. Preparați ambele doze înainte de a merge la culcare. Luați dozele în intervalul de 24 de ore de la preparare.

Dacă luați valproat împreună cu Xyrem, doza de Xyrem va fi adaptată de medicul dumneavoastră. Doza inițială recomandată pentru Xyrem, atunci când este utilizat împreună cu valproat, este de 3,6 g/zi, administrate în două prize egale de câte 1,8 g. Luați prima doză înainte de culcare, iar a doua doză cu 2,5-4 ore mai târziu.

Dacă aveți probleme cu rinichii, trebuie să luați în considerație recomandarea de a scădea aportul alimentar de sodiu.

Dacă aveți probleme cu ficatul, doza inițială trebuie să fie scăzută la jumătate. Medicul dumneavoastră poate să vă crească treptat doza.

Instrucțiuni pentru diluarea Xyrem

Următoarele instrucțiuni explică modul în care trebuie să preparați Xyrem. Vă rugăm citiți cu atenție instrucțiunile și să le urmați pas cu pas.

Pentru a vă ajuta la administrarea medicamentului, alături de flaconul cu soluție, în cutia Xyrem se mai află o seringă dozatoare și două măsuri dozatoare prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii.

1. Îndepărtați capacul prin apăsarea în jos și rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic (spre stânga). După ce ați îndepărtat capacul, puneți flaconul drept pe o masă. La gâtul flaconului există un sigiliu din folie de plastic care trebuie înlăturat înainte de prima utilizare. În timp ce mențineți flaconul în poziție dreaptă, atașați adaptorul prin presare în gâtul flaconului. Această operațiune trebuie efectuată doar la prima utilizare. Adaptorul poate fi lăsat pe flacon pentru toate utilizările ulterioare.
2. Introduceți apoi cu putere vârful seringii dozatoare în orificiul central al flaconului și apăsați cu putere în jos (vezi figura 1).

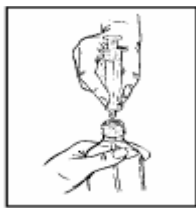


Figura 1

- În timp ce țineți flaconul și seringă cu o mână, trageți în seringă cantitatea prescrisă prin mișcarea pistonului cu cealaltă mână. NOTA: medicamentul nu intră în seringă decât dacă țineți flaconul în poziție dreaptă (vezi Figura 2).

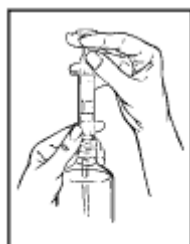


Figura 2

- Scoateți seringă din orificiul central al flaconului. Goliți medicamentul din seringă într-una din măsurile dozatoare, prin împingerea pistonului (vezi Figura 3). Repetați acest pas pentru a doua măsură dozatoare. Adăugați apoi 60 ml apă în fiecare măsură dozatoare (60 ml înseamnă aproximativ 4 linguri).

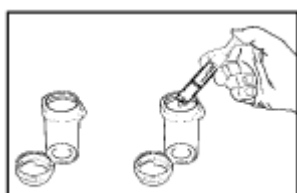


Figura 3

- Puneți capacele corespunzătoare pe măsurile dozatoare și rotiți-le pe fiecare în sensul acelor de ceasornic (spre dreapta) până când se aude un clic și ajunge în poziția de închidere securizată pentru copii (vezi Figura 4). Spălați seringă cu apă.



Figura 4

- Chiar înainte de a merge la culcare, puneți a doua doză lângă pat. Poate fi necesar să programați alarma ceasului, pentru a vă putea trezi să luați a doua doză nu mai devreme de 2,5 ore și nu mai târziu de 4 ore de la prima doză. Scoateți capacul de la prima măsură dozatoare, prin presarea capacului prevăzut cu sistem de închidere securizată pentru copii și rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic (spre stânga). Beți prima doză în întregime în timp ce stați în pat și apoi așezați-vă culcat imediat.

7. Când vă treziți 2,5-4 ore mai târziu, scoateți capacul de la a doua măsură dozatoare. În timp ce stați în pat, beți a doua doză în întregime, chiar înainte de a vă întinde din nou pentru a vă continua somnul. Puneți capacul peste a doua măsură dozatoare

Dacă aveți impresia că efectul Xyrem este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Xyrem

Simptomele supradozajului cu Xyrem pot include agitație, confuzie, alterarea mișcărilor, alterarea respirației, vedere încetșoșată, transpirații abundente, dureri de cap, vărsături, scăderea stării de conștiență mergând până la comă și convulsii. Dacă luați mai mult Xyrem decât vi s-a recomandat, sau ați luat accidental mai mult, solicitați imediat ajutor medical de urgență. Luați flaconul etichetat cu dumneavoastră, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să luați Xyrem

Dacă ați uitat să luați prima doză, luați-o de îndată ce vă amintiți și apoi continuați tratamentul ca înainte. Dacă ați uitat să luați a doua doză, renunțați la doza respectivă și nu mai luați Xyrem înainte de noaptea următoare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Xyrem

Trebuie să continuați tratamentul cu Xyrem atât timp cât v-a spus medicul dumneavoastră. În cazul întreruperii tratamentului, puteți observa reapariția crizelor cataplectice și puteți prezenta insomnie, dureri de cap, anxietate, amețeli, tulburări de somn, somnolență, halucinații și gândire anormală. Dacă întrerupeți tratamentul cu Xyrem mai mult de 14 zile consecutive trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră, care vă va recomanda reînceperea tratamentului cu Xyrem cu o doză scăzută.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt în mod obișnuit de intensitate redusă sau moderată. Dacă apare oricare dintre acestea, vă rugăm să informați imediat medicul dumneavoastră.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

Greață, amețeli, dureri de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

Tulburări de somn, inclusiv insomnie, vedere încetșoșată, conștientizarea bățăilor inimii, vărsături, dureri de stomac, diaree, anorexie, scăderea poftei de mâncare, scădere în greutate, slăbiciune, vise anormale, oboseală, senzație de ebrietate, paralizia de somn, somnolență, tremor, confuzie/dezorientare, coșmaruri, somnambulism, enurezis, transpirații, depresie, crampe musculare, umflare, cădere, durere articulară, durere de spate, somnolență excesivă în timpul zilei, tulburări de echilibru, tulburări de atenție, tulburări ale sensibilității în special la atingere, senzație anormală la atingere, sedare, gust anormal, anxietate, dificultate de a adormi la mijlocul nopții, nervozitate, senzația de amețelă, incontinență urinară, scurtarea respirației, sforăit, congestie nazală, erupții trecătoare pe piele, inflamația sinusurilor, inflamația nasului și a gâtului, creșterea tensiunii arteriale

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

Psihoze (o tulburare mentală care poate include halucinații, vorbire incoerentă sau comportament dezorganizat sau agitat), paranoia, gândire anormală, halucinații, agitație, intenție de sinucidere, dificultate la adormire, sindromul picioarelor neliniștite, amnezie, mioclonii (contractii musculare involuntare), defecație involuntară, hipersensibilitate

Necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile):

Convulsii, scăderea frecvenței și profunzimii respirației, urticarie, gânduri de sinucidere, oprirea de scurtă durată a respirației în timpul somnului, stare euforică, uscăciunea gurii, umflarea feței (angioedem), deshidratare, atac de panică, manie/tulburare bipolară, deziluzie, bruxism (scrâșnire a dinților și mișcări ale maxilarelor), urinare frecventă/senzație imperioasă de a urina (necesitate de a urina urgent), nicturie (urinare excesivă în timpul nopții), tinitus (zgomote în urechi, cum sunt țiuitori sau bâzâituri), tulburări de alimentație legate de somn – necesitatea de a mânca în timpul nopții, pierdere a conștienței, creștere a poftei de mâncare, iritabilitate, agresivitate, dischinezii (de exemplu mișcări involuntare, anormale ale membrelor) și gânduri de comitere a unor acte de violență (inclusiv de a le face rău altor persoane), mătreată și creșterea dorinței sexuale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xyrem

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după (EXP). Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După diluarea în măsurile dozatoare, preparatul trebuie să fie utilizat în 24 de ore.

Flaconul odată deschis, orice conținut care nu este utilizat în termen de 40 de zile de la prima deschidere trebuie înlăturat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xyrem

- Substanța activă este oxibatul de sodiu. Fiecare ml conține oxibat de sodiu 500 mg
- Celelalte componente sunt apă purificată, acid malic și hidroxid de sodiu.

Cum arată Xyrem și conținutul ambalajului

Xyrem este furnizat într-un flacon din plastic de 240 ml de culoare brună conținând 180 ml soluție orală și este închis cu un capac securizat pentru copii. Atunci când este livrat flaconul prezintă la gât, sub capac, un sigiliu din folie de plastic. Fiecare ambalaj conține un flacon, un adaptor care se atașează la flacon prin împingere, o seringă dozatoare din plastic și două măsuri dozatoare prevăzute cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Xyrem este o soluție limpede până la slab opalescentă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgia

Fabricantul

UCB Pharma Ltd, 208 Bath Road, Slough, Berkshire, SL1 3WE, Marea Britanie

Medicul dumneavoastră trebuie să vă ofere un pachet informativ Xyrem, care conține o broșură despre cum se administrează medicamentul, o foaie de informații pentru pacient cu Întrebări Frecvente și un card de alertă pentru pacient. Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 România 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(Somiija)

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

<-----

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru oxibat de sodiu (administrare orală), concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În timpul intervalului de raportare s-au raportat 24 de cazuri de nicturie (non-grave), cu un număr cumulativ de 321 de cazuri (4 grave). Au existat 8 cazuri confirmate din punct de vedere medical, care au raportat nicturie cu cronologie compatibilă și/sau remitere în cazul întreruperii administrării și/sau revenire a simptomelor în cazul reluării administrării. Dintre acestea, au existat 6 cazuri cu cronologie compatibilă, care a variat între 1 zi și 30 de zile, incluzând 2 cazuri cu raportarea remiterii în cazul întreruperii administrării.

Pe baza analizei și evaluării globale a datelor privind siguranța și luând în considerare numărul de cazuri care au demonstrat o asociere temporală potențială a evenimentelor de nicturie, rezultate relevante de remitere în cazul întreruperii administrării și rezultate de reapariție a simptomelor în cazul reluării administrării oxibatului de sodiu și plauzibilitatea biologică posibilă, aportul crescut de lichide din cauza conținutului de sare și diureza solvaților din cauza încărcării cu sare, PRAC a considerat că nu poate fi exclusă o relație cauzală între utilizarea oxibatului de sodiu și apariția nicturiei. Prin urmare, trebuie actualizate informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin oxibat de sodiu (administrare orală) pentru a include „nicturia” cu frecvență necunoscută la pct. 4.8 al RCP și în prospect.

Prin urmare, pe baza datelor prezentate în RPAS-ul analizat, PRAC a considerat că se impun modificări ale informațiilor referitoare la medicamentele care conțin oxibat de sodiu (administrare orală).

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru oxibat de sodiu, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin oxibat de sodiu este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.