

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Xyrem 500 mg/mL oralna otopina

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedan mL otopine sadrži 500 mg natrijeva oksibata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Oralna otopina.

Oralna otopina je bistra do blago opalescentna.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje narkolepsije s katapleksijom u odraslih bolesnika, adolescenata i djece od navršene 7. godine života.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti i pratiti liječnik s iskustvom u liječenju narkolepsije. Liječnici se trebaju strogo pridržavati kontraindikacija, upozorenja i mjera opreza.

#### Doziranje

##### Odrasli

Preporučena početna doza je 4,5 g/dan natrijeva oksibata podijeljeno u dvije jednake doze od 2,25 g/dozi. Dozu treba titrirati do učinka ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti (vidjeti dio 4.4) do najviše 9 g/dan podijeljeno u dvije jednake pojedinačne doze od 4,5 g/dozi, prilagođavajući dozu povećanjem ili smanjenjem za 1,5 g/dan (odnosno 0,75 g/dozi). Preporučuje se da se doze povećavaju u vremenskim intervalima od najmanje jednog do dva tjedna. Dozu od 9 g/dan ne smije se prekoračiti zbog mogućnosti pojave teških simptoma kod doza od 18 g/dan ili većih (vidjeti dio 4.4).

Pojedinačne doze od 4,5 g ne smiju se primijeniti, osim ako je u bolesnika prethodno provedena titracija do te doze.

Ako se natrijev oksibat i valproat koriste istodobno (vidjeti dio 4.5), preporučuje se smanjenje doze natrijeva oksibata za 20 %. Kada se koristi istodobno s valproatom, preporučena početna doza za natrijev oksibat je 3,6 g/dan primijenjeno peroralno i podijeljeno u dvije jednake doze od približno 1,8 g. Ako je istodobna primjena opravdana, treba pratiti odgovor bolesnika i podnošljivost te sukladno tome prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.4).

#### Prekid primjene lijeka Xyrem

Učinci prekida primjene natrijeva oksibata nisu sustavno procjenjivani u kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Ako bolesnik ne uzima lijek uzastopno kroz 14 i više dana, treba započeti ponovnu titraciju od najmanje doze.

### Posebne skupine

#### *Starije osobe*

Starije bolesnike treba pomno nadzirati tijekom primjene natrijeva oksibata zbog mogućnosti oštećenja motoričke i/ili kognitivne funkcije (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Početna doza u svih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre treba biti u pola manja i odgovor na povećanje doze treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U svih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega potrebno je preporučiti smanjenje unosa natrija (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Adolescenti i djeca od navršene 7. godine života s najmanje 15 kg tjelesne težine:

Xyrem se primjenjuje peroralno dvaput tijekom noći. Preporuke za doziranje navedene su u Tablici 1.

**Tablica 1 Preporučena početna doza natrijeva oksibata i titracija u pedijatrijskih bolesnika**

Bolesnikova težina	Početna ukupna dnevna doza (uzeta u dvije podijeljene doze)*	Režim titracije (do kliničkog učinka)	Preporučena maksimalna ukupna dnevna doza
15 kg - < 20 kg	≤ 1 g/dan	≤ 0,5 g/dan/tjedan	0,2 g/kg/dan
20 kg - < 30 kg	≤ 2 g/dan	≤ 1 g/dan/tjedan	
30 kg - < 45 kg	≤ 3 g/dan	≤ 1 g/dan/tjedan	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g/dan	≤ 1,5 g/dan/tjedan	9 g/dan

\*Pri odlasku u krevet i 2,5 do 4 sata kasnije. U djece koja spavaju više od 8 sati tijekom noći, natrijev oksibat može se davati nakon odlaska na spavanje, dok je dijete u krevetu, u dvije jednako podijeljene doze u razmaku od 2,5 do 4 sata.

Dozu treba postupno titrirati do učinka temeljenog na djelotvornosti i podnošljivosti (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se razmak od najmanje jedan do dva tjedna između povećavanja doza. Preporučena doza natrijeva oksibata (početna doza, režim titracije i maksimalna doza) za pedijatrijske bolesnike zasniva se na tjelesnoj težini. Stoga bolesnicima treba u redovitim intervalima provjeravati tjelesnu težinu, posebno tijekom titracije, kako bi se osigurala primjena odgovarajuće doze natrijeva oksibata.

Preporučena maksimalna ukupna dnevna doza iznosi 0,2 g/kg/dan u pedijatrijskih bolesnika čija je tjelesna težina manja od 45 kg. Za pedijatrijske bolesnike težine 45 kg ili više, maksimalna ukupna dnevna doza je 9 g/dan.

Ako se istodobno primjenjuju natrijev oksibat i valproat (vidjeti dio 4.5), preporučuje se smanjenje doze natrijevog oksibata za 20%, npr. 4,8 g/dan umjesto 6 g/dan.

Sigurnost i djelotvornost natrijeva oksibata u djece mlađe od 7 godina nije ustanovljena, stoga se primjena natrijeva oksibata ne preporučuje u djece mlađe od 7 godina. Djeca tjelesne težine ispod 15 kg ne smiju primati natrijev oksibat.

### Način primjene

Xyrem se uzima peroralno neposredno prije odlaska u krevet i zatim ponovno 2,5 do 4 sata kasnije. Preporučuje se da se obje doze lijeka Xyrem pripreme u isto vrijeme prije odlaska u krevet.

Uz Xyrem osigurana je graduirana mjerna štrcaljka i dvije 90 mL dozirne čaše sa zatvaračima sigurnima za djecu. Svaku izmjerenu dozu lijeka Xyrem mora se prenijeti u dozirnu čašu te prije

uzimanja razrijediti s 60 mL vode. Budući da hrana znatno smanjuje bioraspoloživost natrijeva oksibata, odrasli i pedijatrijski bolesnici trebaju jesti najmanje nekoliko (2-3) sati prije uzimanja prve doze lijeka Xyrem pred odlazak na spavanje. Odrasli i pedijatrijski bolesnici trebaju voditi računa o tome da lijek uvijek uzimaju u isto vrijeme u odnosu na obroke. Nakon pripreme, doze treba upotrijebiti unutar 24 sata ili u suprotnom baciti.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškom depresijom.

Bolesnici koji imaju deficijenciju sukcinat-semialdehid-dehidrogenaze.

Bolesnici koji uzimaju opioide ili barbiturate.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### **Xyrem može uzrokovati respiratornu depresiju**

##### Respiratorna depresija i depresija SŽS-a

Natrijev oksibat ima potencijal da uzrokuje respiratornu depresiju. Prije liječenja potrebno je procijeniti ima li bolesnik apneju u snu te je potreban oprez pri razmatranju liječenja. Apneja i respiratorna depresija zabilježene su u zdravih ispitanika nakon jednokratnog uzimanja 4,5 g natašte (dvostruko veća doza od preporučene početne doze). Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, primijećeno je da primjena natrijeva oksibata može predisponirati bolesnike za osjećaj gušenja tijekom spavanja. Bolesnike treba ispitati o znakovima povezanim s depresijom središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) ili disanja. Poseban oprez je potreban kod bolesnika s postojećim poremećajem dišnog sustava. Bolesnike je potrebno pratiti u pogledu znakova respiratorne depresije tijekom liječenja. Zbog povećanog rizika od apneje u spavanju, bolesnike s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> treba pomno nadzirati tijekom primjene natrijeva oksibata.

Približno 80 % bolesnika koji su uzimali natrijev oksibat tijekom kliničkih ispitivanja, nastavilo je uzimati i stimulanse SŽS-a. Nije poznato je li to utjecalo na disanje tijekom noći. Prije nego što se odluče na povećanje doze natrijeva oksibata (vidjeti dio 4.2), liječnici koji propisuju lijek moraju biti svjesni da se apneja u snu javlja u više od 50 % bolesnika s narkolepsijom.

- *benzodiazepini*  
Istodobnu primjenu benzodiazepina i natrijeva oksibata treba izbjegavati zbog mogućnosti povećanog rizika od respiratorne depresije.
- *alkohol i depresori SŽS-a*  
Istodobna primjena alkohola ili bilo kojeg depresora SŽS-a s natrijevim oksibatom može dovesti do pojačavanja depresornih učinaka natrijeva oksibata na SŽS kao i povećati rizik od respiratorne depresije. Stoga bolesnike treba upozoriti da ne konzumiraju alkohol za vrijeme trajanja liječenja natrijevim oksibatom.
- *inhibitori gama-hidroksibutirat (GHB) dehidrogenaze*  
Potreban je oprez u bolesnika koji se istodobno liječe valproatom ili drugim inhibitorima GHB-dehidrogenaze budući da su opažene farmakokinetičke i farmakodinamičke interakcije kada se natrijev oksibat istodobno primjenjuje s valproatom (vidjeti dio 4.5). Ako je istodobna primjena opravdana, treba razmotriti prilagodbu doze (vidjeti dio 4.2). Dodatno, treba oprezno pratiti odgovor bolesnika i podnošljivost te sukladno tome prilagoditi dozu.

- *topiramat*  
Nakon istodobne primjene natrijeva oksibata i topiramata prijavljeno(a) je(su) kliničko(a) opažanje(a) kome i povišene koncentracije GHB-a u plazmi. Stoga bolesnike treba upozoriti da ne uzimaju topiramat zajedno s natrijevim oksibatom (vidjeti dio 4.5).

### Rizik od zlouporabe i ovisnosti

Natrijev oksibat, natrijeva sol GHB-a, je djelatna tvar koja uzrokuje depresiju SŽS-a s dobro poznatim potencijalom zlouporabe. Prije započinjanja liječenja liječnici moraju procijeniti bolesnike iz perspektive zlouporabe lijekova u anamnezi ili sklonosti da zlorabe lijekove. Bolesnike treba redovito nadzirati i u slučaju sumnje na zlouporabu, liječenje natrijevim oksibatom treba prekinuti.

Postoje izvješća o ovisnosti koje su se javila nakon nedozvoljene primjene GHB-a u slučajevima učestale ponavljajuće primjene doza (18-250 g/dan) koje su veće od uobičajenog terapijskog raspona doza. Iako još nema jasnog dokaza o pojavi ovisnosti u bolesnika koji uzimaju natrijev oksibat u terapijskim dozama, ta se mogućnost ne može isključiti.

### Bolesnici s porfirijom

Natrijev oksibat se ne smatra sigurnim za primjenu u bolesnika s porfirijom jer je utvrđeno da ima porfirogeni učinak u životinja kao i u *in vitro* sustavima.

### Neuropsihijatrijski događaji

Bolesnici tijekom liječenja natrijevim oksibatom mogu postati konfuzni. U tim slučajevima bolesnike treba ponovno u potpunosti evaluirati i ako je potrebno, provesti odgovarajuću individualno prilagođenu intervenciju. Mogu se javiti i drugi neuropsihijatrijski događaji kao što su anksioznost, psihoza, paranoja, halucinacije i agitacija. Ako se tijekom liječenja natrijevim oksibatom jave poremećaji razmišljanja, uključujući razmišljanja o počinjenju nasilnih djela (uključujući povrede drugih) i/ili abnormalno ponašanje, potrebno je napraviti detaljnu i pravovremenu procjenu.

Pojava depresije u bolesnika liječenih natrijevim oksibatom zahtijeva pravovremenu i detaljnu procjenu. Bolesnike s afektivnim poremećajima (uključujući depresiju, anksioznost i bipolarni poremećaj), pokušajem samoubojstva i psihozom u anamnezi, tijekom uzimanja natrijeva oksibata treba strogo nadzirati zbog mogućnosti pojave simptoma depresije i/ili suicidalnih misli. Primjena natrijeva oksibata u bolesnika s teškom depresijom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Ako se u bolesnika tijekom terapije natrijevim oksibatom javi inkontinencija urina i/ili stolice, liječnik koji je propisao lijek treba razmisliti o dodatnim pretragama kako bi se isključili drugi uzroci.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih natrijevim oksibatom zabilježeno je hodanje u snu. Nije poznato da li neke ili sve te epizode odgovaraju pravom somnambulizmu (parasomnija koja se javlja tijekom non-REM faze spavanja) ili nekom drugom specifičnom medicinskom poremećaju. Treba voditi računa o riziku od ozljede ili samoozljeđivanja u bolesnika koji hodaju u snu. Stoga epizode hodanja u snu treba u potpunosti evaluirati i razmisliti o provođenju odgovarajućih intervencija.

### Pedijatrijska populacija:

#### Praćenje tijekom faze titracije

Bolesnikovu podnošljivost lijeka, posebice u pogledu potencijalnih znakova središnjeg živčanog sustava i depresije disanja, treba pažljivo nadzirati prilikom svakog povećanja doze tijekom titracije. Pozorno praćenje obuhvaća i to da roditelj/njegovatelj promatraju disanje djeteta nakon unosa natrijeva oksibata kako bi se procijenilo postoji li ikakva abnormalnost u disanju tijekom prva dva sata, na primjer, otežano disanje, apneja u snu, cijanoza usana/lica. Ako se primijeti abnormalnost u disanju, treba potražiti liječničku pomoć. Ako se nakon prve doze uoči bilo kakva abnormalnost, ne smije se primijeniti druga doza. Ako se ne primijeti abnormalnost, može se primijeniti druga doza. Druga doza ne smije se primijeniti ranije od 2,5 sata ili kasnije od 4 sata nakon prve doze. U pojedinačnim slučajevima, primjerice, ako nije sigurno da roditelj/njegovatelj mogu provoditi

pažljivo praćenje kako je opisano, ne preporučuje se primjena natrijeva oksibata osim u slučaju da je moguće organizirati medicinski nadzor liječenja.

Ako niste sigurni u vezi s primijenjenom dozom, nemojte ponovno primijeniti dozu, kako biste smanjili rizik od predoziranja.

#### Gubitak tjelesne težine

U bolesnika liječenih natrijevim oksibatom često je smanjenje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). U pedijatrijskih bolesnika važno je redovito provjeravati tjelesnu težinu, pogotovo tijekom titracije doze, kako bi se osigurala primjena odgovarajuće doze natrijeva oksibata (vidjeti dio 4.2).

#### Neuropsihijatrijski događaji

Prije početka liječenja natrijevim oksibatom, posebnu pažnju treba posvetiti djeci i adolescentima kako bi se procijenila moguća suicidalna ili depresivna stanja (vidjeti dio 4.8) te kako bi se pratili eventualni događaji nastali tijekom liječenja.

#### Alkohol i depresori SŽS-a

S obzirom na rizik uzimanja alkohola među adolescentima, zabilježeno je da alkohol može dodatno povećati depresorne učinke natrijevog oksibata na središnji živčani sustav i respiratorni sustav u djece – adolescenata koji uzimaju natrijev oksibat (vidjeti dio 4.5).

#### Unos natrija

Ovaj lijek sadrži 182,24 mg natrija po doznoj jedinici 1 g natrijeva oksida, što odgovara 9,11 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Maksimalna dnevna doza ovog lijeka odgovara 82 % maksimalnog dnevnog unosa natrija prema preporukama SZO za natrij.

Smatra se da Xyrem ima visoki udio natrija. To posebno treba uzeti u obzir kod osoba koje su na prehrani s niskim udjelom soli. Preporučuje se pažljivo razmotriti preporuku za smanjenje unosa natrija u bolesnika sa zatajenjem srca, hipertenzijom ili oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.9).

#### Starije osobe

Iskustva s primjenom natrijevog oksibata u starijih osoba su vrlo ograničena. Stoga je u starijih bolesnika tijekom uzimanja natrijeva oksibata potrebno pomno nadzirati pojavu znakova poremećaja motoričkih i/ili kognitivnih funkcija.

#### Bolesnici s epilepsijom

U bolesnika liječenih natrijevim oksibatom zabilježeni su napadaji. U bolesnika s epilepsijom, sigurnost i djelotvornost natrijeva oksibata nisu ustanovljene, stoga se njegova primjena ne preporučuje.

#### Povratno djelovanje i simptomi ustezanja

Učinci prekida primjene natrijeva oksibata nisu sustavno ispitivani u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. U nekih se bolesnika po ukidanju terapije natrijevim oksibatom može opet početi javljati katapleksija i to s većom učestalošću. Međutim, to može biti i posljedica normalne varijabilnosti osnovne bolesti. Iako iskustva iz kliničkih ispitivanja s primjenom natrijevog oksibata u terapijskim dozama u bolesnika s narkolepsijom/katapleksijom ne ukazuju na mogućnost pojave simptoma ustezanja, u rijetkim slučajevima nakon prekida primjene GHB-a zabilježeni su događaji kao što su insomnija, glavobolja, anksioznost, omaglica, poremećaj spavanja, pospanost, halucinacije i psihotični poremećaji.

#### Edukacijski materijali

Kako bi se pomoglo liječnicima koji propisuju lijek i bolesnicima/njegovateljima u vezi s važnim informacijama o lijeku Xyrem, oni će dobiti edukacijske materijale. U tim će se materijalima posebno istaknuti kako kod pedijatrijskih bolesnika treba napraviti početnu procjenu bolesnika u pogledu rasta i sposobnosti učenja te kako bi djetetovom liječniku trebalo prijaviti, uz bilo koje druge nuspojave, i sve promjene u ponašanju (društvenom i vezano uz učenje).

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena alkohola i natrijeva oksibata može uzrokovati pojačanje depresorskih učinaka natrijeva oksibata na SŽS. Bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja natrijevim oksibatom ne smiju konzumirati alkoholna pića.

Natrijev oksibat se ne smije primjenjivati u kombinaciji s hipnoticima sa sedacijskim djelovanjem ili nekim drugim depresorima SŽS-a.

### *Hipnotici sa sedacijskim djelovanjem*

U ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih odraslih osoba u kojih su istodobno primjenjivani natrijev oksibat (jednokratna doza od 2,25 g) i lorazepam (jednokratna doza od 2 mg) i zolpidemtartarat (jednokratna doza od 5 mg) nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. Pojačana pospanost zabilježena je nakon istodobne primjene natrijeva oksibata (2,25 g) i lorazepama (2 mg). Farmakodinamičke interakcije sa zolpidemom nisu ispitivane. Kad se istodobno primjenjuju visoke doze natrijeva oksibata do 9 g/dan s visokim dozama hipnotika (unutar preporučenog terapijskog raspona) ne može se isključiti pojava farmakodinamičkih interakcija povezanih sa simptomima depresije SŽS-a i/ili respiratorne depresije (vidjeti dio 4.3).

### *Tramadol*

U ispitivanju interakcija lijekova u zdravih odraslih osoba u kojih su istodobno primjenjivani natrijev oksibat (jednokratna doza 2,25 g) i tramadol (jednokratna doza od 100 mg) nisu zabilježene farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije. Kod istodobne primjene visokih doza natrijeva oksibata do 9 g/dan i visokih doza opioida (koje su unutar preporučenog terapijskog raspona) ne može se isključiti pojava farmakodinamičkih interakcija povezanih sa simptomima depresije SŽS-a i/ili respiratorne depresije (vidjeti dio 4.3).

### *Antidepresivi*

U ispitivanjima interakcija lijekova u zdravih odraslih osoba u kojih su istodobno primjenjivani natrijev oksibat (jednokratna doza od 2,25 g) i antidepresiv protriptilinklorid (jednokratna doza od 10 mg) i duloksetin (60 mg u stanju dinamičke ravnoteže) nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. Kad je uspoređivana primjena jednokratnih doza samo natrijeva oksibata (2,25 g) i kombinacije natrijeva oksibata (2,25 g) i duloksetina (60 mg u stanju dinamičke ravnoteže) nije zabilježen dodatni učinak na pospanost. Antidepresivi se također primjenjuju u liječenju katapleksije. Mogući aditivni učinak antidepresiva i natrijeva oksibata ne može se isključiti. Stopa nuspojava se povećala kod istodobne primjene natrijeva oksibata i tricikličkih antidepresiva.

### *Modafinil*

U ispitivanju interakcije lijekova u zdravih odraslih osoba u kojih su istodobno primjenjivani natrijev oksibat (u jednokratnoj dozi od 4,5 g) i modafinil (u jednokratnoj dozi od 200 mg) nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s narkolepsijom, približno 80 % bolesnika uzimalo je natrijev oksibat istodobno sa stimulansima SŽS-a. Nije utvrđeno ima li to utjecaja na disanje tijekom noći.

### *Omeprazol*

Istodobna primjena omeprazola nema značajnog kliničkog učinka na farmakokinetiku natrijeva oksibata. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu natrijeva oksibata tijekom istodobne primjene s inhibitorima protonske pumpe.

### *Ibuprofen*

Studije interakcija lijekova u zdravih odraslih ispitanika pokazale su da nema farmakokinetičkih interakcija između natrijeva oksibata i ibuprofena.

### *Diklofenak*

Studije interakcija lijekova u zdravih odraslih ispitanika pokazale su da nema farmakokinetičkih interakcija između natrijeva oksibata i diklofenaka. Prema mjerenjima pomoću psihometrijskih testova

istodobna primjena natrijeva oksibata i diklofenaka u zdravih dobrovoljaca smanjila je poremećaj pažnje uzrokovan primjenom samog lijeka Xyrem.

#### *Inhibitori GHB-dehidrogenaze*

Budući da se natrijev oksibat metabolizira putem GHB-dehidrogenaze postoji potencijalni rizik interakcije s lijekovima koji stimuliraju ili inhibiraju ovaj enzim (kao što su valproat, fenitoin ili etosuksimid) (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena natrijeva oksibata (6 g na dan) s valproatom (1250 mg na dan) dovela je do povećanja u sistemskoj izloženosti natrijevu oksibatu za približno 25 % i neznatne promjene u  $C_{max}$ . Nije uočen utjecaj na farmakokinetiku valproata. Nastali farmakodinamički učinci, uključujući povećano oštećenje kognitivne funkcije i pospanost, bili su veći kod istodobne primjene nego kada se primjenjivao lijek sam. Ako je istodobna primjena opravdana, treba pratiti odgovor bolesnika i podnošljivost te sukladno tome ako treba prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

#### *Topiramata*

Moguće farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije kod istodobnog uzimanja natrijeva oksibata i topiramata nije moguće isključiti budući da je(su) prijavljeno(a) kliničko(a) opažanje(a) kome i povišene koncentracije GHB-a u plazmi u bolesnika koji su istodobno uzimali natrijev oksibat i topiramata (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja *in vitro* na združenim ljudskim jetrenim mikrosomima ukazuju da natrijev oksibat nema značajnog utjecaja na aktivnost ljudskih izoenzima (vidjeti dio 5.2).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogenost, ali je zabilježena smrtnost zametaka i u ispitivanjima sa štakorima i u ispitivanjima s kunićima (vidjeti dio 5.3).

Podaci dobiveni primjenom lijeka u malog broja trudnica izloženih lijeku u prvom tromjesečju trudnoće ukazuju na mogući povećani rizik spontanih pobačaja. Za sada ne postoje odgovarajući epidemiološki podaci. Primjena natrijeva oksibata u malog broja trudnih bolesnica tijekom drugog i trećeg tromjesečja nije uzrokovalo pojavu malformacija niti toksičnih učinaka na plod/novorodjenče.

Primjena natrijeva oksibata tijekom trudnoće se ne preporučuje.

### Dojenje

Natrijev oksibat i/ili njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. Opažena je promjena obrasca spavanja u dojenčadi na majčinom mlijeku liječenih žena, što može biti u skladu s učinkom natrijevog oksibata na živčani sustav. Natrijev oksibat se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju natrijeva oksibata na plodnost. Studije na mužjacima i ženama štakora kod doza do 1000 mg/kg/dan GHB-a su pokazale da nema dokaza o štetnom učinku na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Natrijev oksibat značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Unutar najmanje 6 sati od uzimanja natrijeva oksibata, bolesnici ne smiju započinjati s aktivnostima koje zahtijevaju potpunu budnost ili motoričku koordinaciju, kao što je upravljanje strojevima ili vožnja.

Kad bolesnici prvi put počinju uzimati natrijev oksibat moraju biti vrlo oprezni za vrijeme vožnje automobila, upravljanja velikim strojevima ili izvođenja bilo kojeg drugog zadatka koji bi mogao biti opasan ili zahtijeva punu budnost dok ne utvrde kako lijek utječe na njih idući dan.



Za pedijatrijske bolesnike, liječnici i roditelji ili njegovatelji trebaju biti upoznati da, ako omjer dnevne doze i tjelesne težine prelazi 0,1 g/kg/dan, vrijeme čekanja do izvođenja aktivnosti može biti dulje od 6 sati, ovisno o individualnoj osjetljivosti.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

#### Klinička ispitivanja

Sigurnosni profil bio je kvalitativno isti u ispitivanjima u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

U odraslih najčešće zabilježene nuspojave bile su omaglica, mučnina i glavobolja, a javljaju se u 10 % do 20 % bolesnika. Najozbiljnije nuspojave su pokušaj samoubojstva, psihoza, respiratorna depresija i konvulzije.

U odraslih djelotvornost i sigurnost natrijeva oksibata u liječenju simptoma narkolepsije ustanovljene su u četiri multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama u bolesnika s narkolepsijom s katapleksijom, osim jednog ispitivanja u kojem katapleksija nije bila uvjet za uključenje. Provedena su dva dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja s paralelnim skupinama faze 3 i jedno faze 2 radi ocjene indikacije natrijeva oksibata za fibromijalgiju u odraslih. Osim toga, provedena su randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ukrižena ispitivanja interakcija među lijekovima s ibuprofenom, diklofenakom i valproatom u zdravih odraslih ispitanika te je sažetak naveden u dijelu 4.5.

#### Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Pored nuspojava prijavljenih tijekom kliničkih ispitivanja, prijavljene su i nuspojave tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Nije uvijek moguće pouzdano procijeniti učestalost njihove incidencije u liječenoj populaciji.

### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave su navedene sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Učestalost nuspojava: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redoslijedom prema opadanju njihove ozbiljnosti.

### Infekcije i infestacije

*Često:* nazofaringitis, sinusitis

### Poremećaji imunološkog sustava

*Manje često:* preosjetljivost

### Poremećaji metabolizma i prehrane

*Često:* anoreksija, smanjenje apetita

*Nepoznato:* dehidracija, pojačan apetit

### Psihijatrijski poremećaji

*Često:* depresija, katapleksija, anksioznost, neuobičajeni snovi, stanje smetenosti, dezorijentacija, noćne more, hodanje u snu, poremećaj spavanja, insomnija, srednja insomnija, nervoza

*Manje često:* pokušaj samoubojstva, psihoza, paranoja, halucinacija, neuobičajeno razmišljanje, agitacija, početna insomnija

*Nepoznato:* suicidalne ideje, ideje o počinjenju ubojstva, agresija, euforično raspoloženje, poremećaj hranjenja povezan sa spavanjem, napadaj panike, manija/bipolarni poremećaj, deluzija, bruksizam, iritabilnost i povećani libido

### Poremećaji živčanog sustava

*Vrlo često:* omaglica, glavobolja

*Često:* paraliza u snu, somnolencija, tremor, poremećaj ravnoteže, poremećaj pažnje, hipoestezija, parestezija, sedacija, disgeuzija

*Manje često:* mioklonus, amnezija, sindrom nemirnih nogu

*Nepoznato:* konvulzije, gubitak svijesti, diskinezija

### Poremećaji oka

*Često:* zamagljen vid

### Poremećaji uha i labirinta

*Često:* vrtoglavica

*Nepoznato:* tinitus

### Srčani poremećaji

*Često:* palpitacije

### Krvožilni poremećaji

*Često:* hipertenzija

### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

*Često:* dispneja, hrkanje, kongestija nosa

*Nepoznato:* respiratorna depresija, apneja u snu, osjećaj gušenja

### Poremećaji probavnog sustava

*Vrlo često:* mučnina (učestalost mučnine je veća u žena nego u muškaraca)

*Često:* povraćanje, proljev, bol u gornjem dijelu abdomena

*Manje često:* inkontinencija stolice

*Nepoznato:* suha usta

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

*Često:* pojačano znojenje, osip

*Nepoznato:* urtikarija, angioedem, seboreja

### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

*Često:* artralgija, grčevi u mišićima, bol u leđima

### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

*Često:* noćno mokrenje, urinarna inkontinencija

*Nepoznato:* polakizurija/neodgovorna potreba za mokrenjem, nokturija

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

*Često:* astenija, umor, osjećaj opijenosti, periferni edem

### Pretrage

*Često:* povećanje krvnog tlaka, smanjenje tjelesne težine

### Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije

*Često:* pad

### Opis izdvojenih nuspojava

U nekih se bolesnika ukidanjem terapije natrijeva oksibata može ponovno javiti katapleksija i to s većom učestalošću; međutim to može biti posljedica normalne varijabilnosti osnovne bolesti. Iako iskustvo iz kliničkog ispitivanja s natrijevim oksibatom u terapijskim dozama u bolesnika s narkolepsijom/katapleksijom ne ukazuje na mogućnost pojave simptoma ustezanja, u rijetkim slučajevima, nakon prekida primjene GHB-a zabilježene su nuspojave kao što su insomnija,

glavobolja, anksioznost, omaglica, poremećaj spavanja, somnolencija, halucinacija i psihotični poremećaji.

#### Posebne populacije

##### Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj je populaciji djelotvornost i sigurnost natrijeva oksibata za liječenje narkolepsije sa simptomima katapleksije utvrđena u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 2/3 s randomiziranim prekidom doziranja.

U ispitivanju u djece i adolescenata najčešće prijavljivani štetni događaji nastali tijekom liječenja bili su enureza (18,3%), mučnina (12,5%), povraćanje (8,7%), smanjena tjelesna težina (8,7%), smanjen apetit (6,7%), glavobolja (5,8%) i omaglica (5,8%). Zabilježene su također nuspojave suicidalne misli (1%) i akutna psihoza (1%) (vidjeti dijelove 4.4 i 5).

Iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazalo se da je u neke djece u dobi od 7 i < 18 godina, primjena natrijeva oksibata prekinuta zbog abnormalnog ponašanja, agresije i promjene raspoloženja.

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Informacije o znakovima i simptomima povezanim s predoziranjem natrijevim oksibatom su ograničene. Većina podataka proizlazi iz iskustva s nedozvoljenom primjenom GHB-a. Natrijev oksibat je natrijeva sol GHB-a. Događaji povezani sa simptomima ustezanja zabilježeni su pri dozama koje su bile izvan terapijskog raspona.

##### Simptomi

Bolesnici su pokazivali različit stupanj suženog stanja svijesti koje može značajno varirati od konfuzije, agitiranog borbenog stanja s ataksijom do kome. Isto tako može se javiti povraćanje (čak i kod poremećaja svijesti), pojačano znojenje, glavobolja i poremećaj psihomotoričkih vještina. Zabilježen je i zamagljen vid. Pri većim dozama uočeno je povećanje stupnja kome, kao i acidoza. Zabilježeni su i mioklonus te toničko-klonički napadaji. Postoje izvješća o smanjenoj frekvenciji i dubini disanja te po život opasnoj respiratornoj depresiji koja je zahtijevala intubaciju i umjetnu ventilaciju. Uočeno je i Cheyne-Stokesovo disanje te apneja. Gubitak svijesti može biti praćen bradikardijom i hipotermijom kao i mišićnim hipotonusom, uz očuvane tetivne reflekse. Bradikardija reagira na intravensku primjenu atropina. Događaji hipernatrijemije s metaboličkom alkalozom prijavljeni su u kontekstu istodobne primjene infuzije NaCl-a.

##### Zbrinjavanje

Ako postoji sumnja na istodobno uzimanje drugih tvari, može se primijeniti ispiranje želuca. Budući da može doći do povraćanja u stanju poremećaja svijesti, bolesnika treba staviti u odgovarajući položaj (lijevi postranični ležeći položaj) i omogućiti prohodnost dišnih puteva intubacijom. Iako refleks povraćanja može biti odsutan u bolesnika u dubokoj komi, čak i bolesnici bez svijesti mogu postati agresivni kod intubacije te treba razmisliti o brzjoj intubaciji u slijedu (bez primjene sedativa).

Primjena flumazenila neće dovesti do povlačenja simptoma depresije SŽS-a zbog uzimanja natrijeva oksibata. Nema dovoljno dokaza za preporuku primjene naloksone u liječenju predoziranja GHB-om. Primjena hemodijalize i drugih oblika uklanjanja lijekova iz tijela nije ispitivana u slučajevima predoziranja natrijevim oksibatom, ali je zabilježena u slučajevima acidoze zbog predoziranja GHB-om. Međutim, zbog brzog metabolizma natrijeva oksibata, ove mjere možda nisu opravdane.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav, ATK oznaka: N07XX04.

Natrijev oksibat je depresor središnjeg živčanog sustava koji smanjuje pretjeranu dnevnu pospanost i katapleksiju u bolesnika s narkolepsijom te popravljajući arhitekturu spavanja tako da smanjuje isprekidanost noćnog spavanja. Točan mehanizam djelovanja natrijeva oksibata nije poznat, međutim pretpostavlja se da natrijev oksibat djeluje tako da potiče nastajanje sporih (delta) valova u spavanju te poboljšava spavanje po noći. Natrijev oksibat primijenjen pred noćni počinak pojačava stadije spavanja 3 i 4 te produžuje latenciju spavanja, a smanjuje frekvenciju pojavljivanja REM faza spavanja na početku spavanja (SOREMP, engl. *sleep onset REM period*). Moguće da postoje i drugi mehanizmi koje će trebati još razjasniti. Na temelju baze podataka iz kliničkih ispitivanja više od 80 % bolesnika je istodobno uzimalo stimulanse.

Odrasli

Učinkovitost natrijeva oksibata u liječenju simptoma narkolepsije utvrđena je u četiri multicentrična, randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u paralelnim grupama (Ispitivanje 1, 2, 3 i 4) u bolesnika s narkolepsijom i katapleksijom, osim u Ispitivanju 2 u kojem katapleksija nije bila uvjet za uključivanje u ispitivanje. Istodobna primjena stimulansa bila je dozvoljena u svim ispitivanjima (osim u aktivnoj fazi liječenja u Ispitivanju 2); u svim ispitivanjima je prije početka aktivnog liječenja prekinuta primjena svih antidepresiva osim u Ispitivanju 2. U svakom ispitivanju dnevna doza bila je podijeljena u dvije jednake doze. Ispitanici su prvu dozu uzimali pred odlazak na spavanje, a drugu 2,5 do 4 sata kasnije.

**Tablica 2. Pregled kliničkih ispitivanja liječenja narkolepsije primjenom natrijeva oksibata**

Ispitivanje	Primarna mjera djelotvornosti	N	Sekundarne mjere djelotvornosti	Trajanje	Aktivno liječenje i doza (g/d)
Ispitivanje 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/arhitektura spavanja/katapleksija/Naps/FOSQ	8 tjedana	Natrijev oksibat 4,5 - 9
Ispitivanje 2	EDS (MWT)	231	arhitektura spavanja / ESS/CGIc/ Naps	8 tjedana	Natrijev oksibat 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
Ispitivanje 3	Katapleksija	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 tjedna	Natrijev oksibat 3 - 9
Ispitivanje 4	Katapleksija	55	Ništa	4 tjedna	Natrijev oksibat 3 - 9

EDS (engl. *excessive daytime sleepiness*) – pretjerana dnevna pospanost; ESS – Epworthova skala pospanosti; MWT (engl. *Maintenance of Wakefulness Test*) – test održavanja budnosti; Naps (engl. *Number of inadvertent daytime*) – broj nehotičnih dnevnih epizoda spavanja; CGIc (engl. *Clinical Global Impressions of Change*) – klinički opći dojam promjene; FOSQ (engl. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*) – upitnik o funkcionalnom ishodu spavanja

U Ispitivanje 1 bilo je uključeno 246 bolesnika s narkolepsijom uz titracijski period u trajanju od 1 tjedna. Primarne mjere djelotvornosti bile su promjene u pretjeranoj dnevnoj pospanosti koje su određivane pomoću Epworthove skale pospanosti (ESS) te promjene u ukupnoj težini simptoma bolesnika s narkolepsijom koje je procjenjivao ispitivač na temelju ljestvice za procjenu kliničkog općeg dojma promjene (CGI-c).

**Tablica 3 Pregled ESS-a u Ispitivanju 1**

<b>Epworthova skala pospanosti (ESS; raspon 0-24)</b>				
Doza [g/d (n)]	Početno stanje	Konačno stanje	Medijan promjene u odnosu na početno stanje	Promjena od početnog stanja u odnosu na placebo (p-vrijednost)
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

**Tablica 4 Pregled CGI-c-a u Ispitivanju 1**

<b>Klinički opći dojam promjene (CGI-c)</b>		
Doza [g/d (n)]	Bolesnici s odgovorom* N (%)	Promjena od početnog stanja u usporedbi s placebom (p-vrijednost)
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

\* CGI-c podaci analizirani su na način da su bolesnici s odgovorom definirani kao oni kojima se stanje značajno ili jako značajno popravilo.

U Ispitivanju 2 uspoređivano je djelovanje natrijeva oksibata, modafinila te kombinacije natrijeva oksibata i modafinila nakon peroralne primjene u odnosu na placebo u liječenju dnevne pospanosti zbog narkolepsije. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja od 8 tjedana, bolesnici su uzimali modafinil u utvrđenoj dozi ili ekvivalent placeba. Tijekom prva 4 tjedna doza natrijeva oksibata ili ekvivalenta placeba bila je 6 g/dan, a zatim je povećana na 9 g/dan tijekom preostala 4 tjedna. Primarna mjera djelotvornosti bilo je pretjerana dnevna pospanost koja je određivana objektivnim odgovorom u testu održavanja budnosti (MWT).

**Tablica 5 Pregled MWT-a u Ispitivanju 2**

<b>ISPITIVANJE 2</b>				
Doza	Početno stanje	Konačno stanje	Srednja vrijednost promjene u odnosu na početno stanje	Konačno stanje u usporedbi s placebom
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natrijev oksibat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natrijev oksibat + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

U Ispitivanju 3 bilo je uključeno 136 bolesnika s narkolepsijom i umjerenom do teškom katapleksijom (medijan napadaja katapleksije bio je 21 napadaj u tjednu) na početku ispitivanja. Primarna mjera djelotvornosti u ovom ispitivanju bila je učestalost napadaja katapleksije.

**Tablica 6 Sažetak ishoda u Ispitivanju 3**

Doza	Broj ispitanika	Napadaji katapleksije		
Ispitivanje 3		Početno stanje	Medijan promjene od početnog stanja	Promjena od početnog stanja u usporedbi s placebom (p-vrijednost)
		Medijan napadaja/tjedan		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dan	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dan	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dan	33	23,5	-16	0,0008

U Ispitivanje 4 bilo je uključeno 55 bolesnika s narkolepsijom koji su u otvorenom ispitivanju uzimali natrijev oksibat kroz 7 do 44 mjeseci. Bolesnici su zatim randomizirani i nastavili s liječenjem natrijevim oksibatom u stabilnoj dozi ili s placebom. Ispitivanje 4 dizajnirano je specifično da bi se ocijenio nastavak djelotvornosti nakon dugotrajne primjene natrijeva oksibata. Primarna mjera djelotvornosti bila je učestalost napadaja katapleksije.

**Tablica 7 Sažetak ishoda u Ispitivanju 4**

Liječena skupina	Broj ispitanika	Napadaji katapleksije		
Ispitivanje 4		Početno stanje	Medijan promjene od početnog stanja	Promjena od početnog stanja u usporedbi s placebom (p-vrijednost)
		Medijan napadaja/dva tjedna		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Natrijev oksibat	26	1,9	0	p < 0,001

U Ispitivanju 4 odgovor je bio brojčano jednak u bolesnika liječenih dozama 6 do 9 g/dan, dok u bolesnika koji su uzimali doze manje od 6 g/dan nije zabilježen učinak.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost natrijeva oksibata u pedijatrijskih bolesnika s narkolepsijom s katapleksijom utvrđena je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju s randomiziranim prekidom doziranja.

Ovo ispitivanje pokazalo je kliničku djelotvornost natrijeva oksibata u liječenju katapleksije i prekomjerne dnevne pospanosti (EDS) kod narkolepsije u pedijatrijskih ispitanika.

Šezdeset tri bolesnika randomizirana su u populaciju za procjenu djelotvornosti gdje je primarna mjera ishoda za djelotvornost u ovom ispitivanju bila promjena broja tjednih napadaja katapleksije između zadnja dva tjedna razdoblja stabilne doze i dvostruko slijepog razdoblja.

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja, medijan (Q1, Q3) promjene od početne vrijednosti (tj. posljednja 2 tjedna razdoblja stabilne doze) u tjednom broju napadaja katapleksije iznosio je 12,71 (3,44; 19,77) za bolesnike randomizirane na placebo i 0,27 (-1,00; 2,50) za bolesnike randomizirane na natrijev oksibat.

**Tablica 8 Sažetak ishoda ispitivanja 13-005 u djece/adolescenata**

Liječena skupina	Broj bolesnika	Tjedni broj napada katapleksije (medijan)		
		Početna vrijednost (tj. zadnja 2 tjedna razdoblja stabilne doze)	Dvostruko slijepo razdoblje	Promjena od početne vrijednosti
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Natrijev oksibat	31	3,50	3,77	0,27
p-vrijednost				< 0,0001

Kada su provedene analize podskupina prema dobnoj skupini (7-11 godina i 12-17 godina) za primarnu mjeru ishoda, opaženi su slični rezultati. Tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja, među ispitanicima u dobi od 7 do 11 godina, medijan (Q1, Q3) promjena od početne vrijednosti u tjednom broju napadaja katapleksije iznosio je 18,32 (7,58; 35,75) za ispitanike randomizirane na placebo i 0,13 (-1,15; 2,05) za ispitanike randomizirane na natrijev oksibat ( $p < 0,0001$ ). Tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja, među ispitanicima u dobi od 12 do 17 godina, medijan (Q1, Q3) promjena od početne vrijednosti u tjednom broju napadaja katapleksije iznosio je 9,39 (1,08; 16,12) za ispitanike randomizirane na placebo i 0,58 (-0,88; 2,58) za ispitanike randomizirane na natrijev oksibat ( $p = 0,0044$ ).

Tijekom dvostruko slijepog razdoblja liječenja, medijan (Q1, Q3) promjene sekundarne mjere ishoda (promjena ESS rezultata) u odnosu na početnu vrijednost (koja se dogodila prilikom 3. posjete – završetak razdoblja stabilne doze) u rezultatu Epworthove ljestvice pospanosti za djecu i adolescente (ESS-CHAD) iznosila je 3,0 (1,0; 5,0) za ispitanike randomizirane na placebo i 0,0 (-1,0; 2,0) za ispitanike randomizirane na natrijev oksibat. Usporedba promjene ranga od početne vrijednosti između terapija bila je statistički značajna ( $p = 0,0004$ ) kada je analizirano ANCOVA modeliranjem koje je sadržavalo liječenje kao faktor i početnu vrijednost ranga kao kovarijatu. U ispitanika randomiziranih na placebo, u prosjeku su rezultati ESS-a (CHAD) bili viši u odnosu na one koji su uzimali natrijev oksibat.

**Tablica 9 Sažetak ocjena ESS (CHAD) u razdoblju dvostruko slijepog liječenja (populacija za procjenu djelotvornosti)**

Liječena skupina	Broj bolesnika	Promjena u ESS (CHAD) rezultatu (medijan)		
		Početna vrijednost (3. posjeta - završetak razdoblja stabilne doze)	Završetak razdoblja dvostruko slijepog liječenja (4. posjeta)	Promjena od početne vrijednosti
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Natrijev oksibat	31	8,0	9,0	0,0
p-vrijednost				0,0004

Kratice: ESS (CHAD) = Epworthova ljestvica pospanosti kod djece i adolescenata

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Natrijev oksibat se brzo i skoro u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene; apsorpcija je odgođena i smanjena nakon obroka s velikim udjelom masti. Uglavnom se eliminira tako da se metabolizira uz poluvijek od 0,5 do 1 sat. Farmakokinetika je nelinearna. Površina ispod krivulje

koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) povećava se 3,8 puta ako se doza udvostruči od 4,5 g na 9 g. Farmakokinetika se ne mijenja kod ponavljajućeg doziranja.

#### Apsorpcija

Natrijev oksibat se brzo apsorbira nakon peroralne primjene s apsolutnom bioraspoloživošću od oko 88 %. Nakon primjene dnevne doze od 9 g podijeljene u dvije jednake doze i razmakom između doza od četiri sata prosječna vršna koncentracija u plazmi je 78, odnosno 142 µg/mL. Prosječno vrijeme za postizanje vršne koncentracije u plazmi ( $T_{max}$ ) variralo je od 0,5 do 2 sata u osam farmakokinetičkih ispitivanja. Nakon peroralne primjene, razine natrijeva oksibata u plazmi se povećavaju više nego proporcionalno s povećanjem doze. Pojedinačne doze veće od 4,5 g nisu ispitivane. Primjena natrijeva oksibata neposredno nakon obroka s visokim udjelom masti uzrokuje odgođenu apsorpciju (prosječni  $T_{max}$  se produžuje s 0,75 sata na 2 sata) i smanjenje vršnih koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) u prosjeku za 58 % te sistemske izloženosti (AUC) za 37 %.

#### Distribucija

Natrijev oksibat je hidrofilna tvar s prosječnim prividnim volumenom distribucije od 190 do 384 mL/kg. U rasponu koncentracija natrijeva oksibata od 3 do 300 µg/mL manje od 1 % je vezano na proteine plazme.

#### Biotransformacija

Ispitivanja na životinjama su pokazala da je metabolizam glavni put eliminacije natrijeva oksibata tako što se stvara ugljikov dioksid i voda kroz ciklus trikarboksilnih kiselina (Krebsov ciklus) te dodatno još β-oksidacijom. Primarni metabolički put uključuje citoplazmatski enzim povezan s NADP<sup>+</sup>, GHB-dehidrogenazu koja katalizira pretvaranje natrijeva oksibata u sukcinat-semialdehid koji se zatim pretvara dalje u sukcinatnu kiselinu enzimom sukcinat-semialdehid-dehidrogenaza. Sukcinatna kiselina ulazi u Krebsov ciklus gdje se dalje biotransformira do ugljikovog dioksida i vode. Drugi mitohondrijski oksidoredukcijski enzim, transhidrogenaza također katalizira pretvorbu sukcinat-semialdehida u prisutnosti α-ketoglutarata. Alternativni put biotransformacije uključuje β-oksidaciju preko 3,4-dihidroksibutirata u acetil-koenzimA koji također ulazi u ciklus trikarboksilnih kiselina i na kraju nastaju ugljikov dioksid i voda. Aktivni metaboliti nisu poznati.

Ispitivanja *in vitro* na združenim humanim jetrenim mikrosomima ukazuju da natrijev oksibat nema značajnog utjecaja na aktivnost humanih izoenzima: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ili CYP3A u koncentracijama do 3mM (378 µg/mL). Ove razine su značajno veće od razina koje se postižu primjenom terapijskih doza.

#### Eliminacija

Klirens natrijeva oksibata je skoro u cijelosti posljedica biotransformacije u ugljikov dioksid koji se zatim odstranjuje disanjem. U prosjeku manje od 5 % nepromijenjenog lijeka pojavljuje se u urinu 6 do 8 sati nakon doziranja. Izlučivanje putem stolice je zanemarivo.

Posebne populacije

#### Starije osobe

U malog broja bolesnika starijih od 65 godina farmakokinetika natrijeva oksibata se nije razlikovala od one u mlađih od 65 godina.

#### Pedijatrijska populacija

Glavne farmakokinetičke karakteristike natrijeva oksibata u pedijatrijskih ispitanika iste su kao i one zabilježene u ispitivanjima farmakokinetike natrijeva oksibata u odraslih.

Pedijatrijski i odrasli ispitanici koji primaju istu dozu mg/kg imaju slične profile koncentracija-vrijeme u plazmi. (vidjeti dio 4.2)



### Oštećenje funkcije bubrega

Budući da bubrezi nemaju značajnu ulogu u izlučivanju natrijeva oksibata, farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. Ne očekuje se da funkcija bubrega djeluje na farmakokinetiku natrijeva oksibata.

### Oštećenje funkcije jetre

Natrijev oksibat prolazi značajan presistemska metabolizam (prvi prolaz kroz jetru). Nakon jednokratne oralne doze od 25 mg/kg, AUC vrijednosti su bile udvostručene u bolesnika s cirozom jetre uz značajno smanjenje oralnog klirensa s 9,1 u zdravih ispitanika na 4,5, odnosno 4,1 mL/min/kg u stadiju A (bez ascitesa), odnosno stadiju C (s ascitesom). Poluvijek eliminacije je značajno duži u bolesnika u stadiju C i stadiju A nego u kontrolnih ispitanika (srednja vrijednost  $t_{1/2}$  od 59 i 32 naspram 22 minute). U svih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre početnu dozu treba prepoloviti, a odgovor na povećanje doze pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.2).

### Rasa

Nije istraživana utjecaj rase na farmakokinetiku natrijeva oksibata.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pri davanju ponavljajućih doza natrijeva oksibata štakorima (90 dana i 26 tjedana) i psima (52 tjedana) nisu zabilježeni nikakvi značajni poremećaji u području biokemije niti mikropatologije, odnosno makropatologije. Klinički znakovi povezani s liječenjem uglavnom su uključivali sedaciju, smanjen unos hrane, odnosno posljedične promjene na tjelesnoj težini, povećanje tjelesne težine ili povećanje mase organa. Stupanj izloženosti u štakora i pasa, pri razini bez zapaženog učinka (NOEL), bio je manji (oko 50 %) nego u ljudi. U *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima nije zabilježen mutageni ili klastogen učinak natrijeva oksibata.

Gamabutirolakton (GBL), predlijek GHB-a testiran je pri izloženosti poput one koja se očekuje u ljudi (1,21-1,64 puta) te je prema NTP-u (Nacionalni toksikološki program) klasificiran kao nekarcinogen u štakora te neodređeno karcinogen u miševa zbog blago povećane učestalosti feokromocitoma što je bilo teško za interpretirati zbog visoke smrtnosti u skupini koja je primala visoke doze. U ispitivanju karcinogenosti oksibata u štakora nije bilo tumora povezanih s lijekom.

GHB nije imao učinka na parenje, opću plodnost ili parametre sjemena i nije uzrokovao embriofetalnu toksičnost u štakora izloženih dozama do 1000 mg/kg/dan GHB-a (1,64 puta veća izloženost nego u ljudi, izračunato u odnosu na životinje koje nisu gravidne). Perinatalni mortalitet bio je povećan i prosječna težina mladunčadi bila je smanjena tijekom laktacijskog perioda u F1 životinja koje su primale visoke doze lijeka. Povezanost ovih razvojnih učinaka s toksičnošću lijeka za ženke ne može se utvrditi. U kunića je zabilježena blaga fetotoksičnost.

U 10-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljene doze provedenom na mladim štakorima liječenim od 21. do 90. postnatalnog dana, natrijev oksibat doveo je do štetnih učinaka uključujući mortalitete tijekom prvog tjedna primjene, kada su životinje bile u dobi od 21 do 27 dana, što odgovara dobi od otprilike 3-4 godine kod djece. Akutna toksičnost pojavila se pri izloženostima ispod onih očekivanih kod pedijatrijskih bolesnika, a smrtnosti su prethodili klinički znakovi uzrokovani primjenom natrijevog oksibata (bradipneja, duboko disanje, smanjena aktivnost, nekoordinirano hodanje, oslabljeni refleks uspravljanja), sukladno očekivanoj farmakologiji. Razlog ove relativno jače toksičnosti tijekom prvog tjedna liječenja nije potpuno jasan. Može se povezati sa činjenicom da mlade životinje pokazuju veću sustavnu izloženost nego stariji mladi štakori. Također može biti uzrokovana većom osjetljivošću mladunaca na natrijev oksibat u usporedbi sa starijim mladim i odraslim štakorima i/ili fenomenom razvoja tolerancije. Također je primijećena smanjena tjelesna težina i konzumacija hrane slično kao i kod odraslih, s dodatnim respiratornim znakovima (duboko i sporo disanje). Natrijev oksibat nije proizveo štetne učinke na rast i razvoj do razina izloženosti 2 do 4 puta viših od izloženosti očekivane pri maksimalnoj preporučenoj dozi u pedijatrijskih bolesnika (200 mg/kg/dan u pedijatrijskih bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 45 kg ili 9 g/dan u pedijatrijskih bolesnika s tjelesnom težinom  $\geq 45$  kg).

Diskriminacijska ispitivanja lijeka pokazala su da GHB uzrokuje jedinstvene stimuluse koji su djelomično nalik onima kakve uzrokuje alkohol, morfin i određeni lijekovi s GABA-mimetičkim djelovanjem. Ispitivanja samoprimjene u štakora, miševa i majmuna dala su proturječne rezultate. Međutim, jasno je pokazano da se može razviti tolerancija na GHB kao i ukrižena tolerancija na alkohol i baklofen u glodavaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

voda, pročišćena  
malatna kiselina za podešavanje pH  
natrijev hidroksid za podešavanje pH

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina

Nakon prvog otvaranja: 90 dana

Nakon razrjeđivanja u dozirnim čašama, pripravak treba upotrijebiti unutar 24 sata.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.  
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.  
Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu**

180 mL otopine u smeđoj ovalnoj PET boci od 240 mL sa plastičnom zaštitnom folijom i zatvaračem sigurnim za djecu od HDPE/polipropilena s unutarnjom oblogom od prešanog kartona.

Svaka kutija sadrži jednu bocu, nastavak koji se utisne u grlo boce, graduirani dozator (polipropilenska štrcaljka), dvije polipropilenske dozirne čaše i dva HDPE navojna zatvarača sigurna za djecu.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/05/312/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. listopada 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 8. rujna 2015.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

UCB Pharma S.A.,  
Chemin du Foriest,  
B-1420 Braine l'Alleud,  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će razviti edukacijski program za Xyrem kako bi se osiguralo da liječnici koji namjeravaju propisivati Xyrem budu svjesni doziranja lijeka Xyrem i važnih rizika. Pet komponenti ovog opsežnog programa jesu:

- kontrolna lista zdravstvenih radnika (tj. obrasci za početak liječenja i za praćenje liječenja): kako bi podsjetili liječnike da provjere sljedeće:
  - a. kontraindikacije, upozorenja i mjere opreza u SPC-u s posebnim naglaskom da Xyrem može uzrokovati depresiju SŽS-a i respiratornu depresiju, da alkohol može rezultirati u potencijaciji depresije SŽS-a te da postoji mogućnost zlouporabe lijeka Xyrem.
  - b. Za pedijatrijske bolesnike: visinu, težinu, ponašanje u pogledu učenja, društveno i psihijatrijsko ponašanje

- lista često postavljanih pitanja namijenjena bolesnicima (dat će se bolesniku): kako bi se bolesnicima osigurali odgovori na neka pitanja koja mogu imati vezano uz uzimanje lijeka Xyrem.
- upute za primjenu natrijeva oksibata namijenjene bolesnicima (dat će se bolesniku): kako bi se bolesnicima osigurale informacije vezano uz uzimanje lijeka Xyrem.
- Xyrem vodič za pedijatrijske bolesnike i njihove skrbnike kako bi se osigurale informacije o sigurnoj primjeni natrijeva oksibata i rukovanju njime.
- kartica s upozorenjima za bolesnika (dat će se bolesniku): kako bi se podsjetilo bolesnike, skrbnike i liječnike o važnim sigurnosnim informacijama vezanim uz uzimanje lijeka Xyrem.

Nositelj odobrenja je uspostavio kontrolirani distribucijski program koji poboljšava postojeće kontrole za Xyrem kako bi se omogućilo dosizanje ciljane populacije bolesnika s narkolepsijom pri čemu se smanjuje rizik da Xyrem dođe do onih koji ga žele zlouporabiti.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**Kutija i boca**

**1. NAZIV LIJEKA**

Xyrem 500 mg/mL oralna otopina  
natrijev oksibat

**2. NAVODENJE DJELATNE TVARI**

Jedan mL otopine sadrži 500 mg natrijeva oksibata

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Visoki udio natrija – vidi uputu o lijeku za daljnje informacije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Jedna boca sa 180 mL oralne otopine

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitati uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Lijek treba iskoristiti unutar 90 dana nakon prvog otvaranja.  
Nakon razrjeđivanja u dozirnim čašama pripravak treba upotrijebiti unutar 24 sata.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/05/312/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xyrem 500 mg/mL (primjenjivo samo na kutiju)

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Xyrem 500 mg/mL oralna otopina natrijev oksibat

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xyrem i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xyrem
3. Kako uzimati Xyrem
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xyrem
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Xyrem i za što se koristi

Xyrem sadrži djelatnu tvar natrijev oksibat. Xyrem djeluje tako da poboljšava noćno spavanje, iako točan mehanizam djelovanja nije poznat.

Xyrem se primjenjuje u liječenju narkolepsije s katapleksijom u odraslih, adolescenata i djece od navršene 7. godine života.

Narkolepsija je poremećaj spavanja koji uključuje iznenadne epizode spavanja kad je čovjek normalno budan, kao i pojavu katapleksije, paralize sna, halucinacije i lošeg spavanja. Katapleksija je iznenadni napad mišićne slabosti ili paralize bez gubitka svijesti, kao odgovor na iznenadnu emocionalnu reakciju kao što je bijes, strah, veselje, smijeh ili iznenađenje.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Xyrem

##### Nemojte uzimati Xyrem

- ako ste alergični na natrijev oksibat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate nedostatak enzima sukcinat-semialdehid-dehidrogenaze (rijedak metabolički poremećaj)
- ako imate teški oblik depresije
- ako se liječite opioidima ili barbituratima.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Xyrem:

- ako imate problema s disanjem ili plućima (a posebno, ako ste pretili) jer Xyrem može uzrokovati otežano disanje;
- ako imate ili ste imali depresiju, suicidalne misli, anksioznost, psihozu (mentalni poremećaj koji može uključivati halucinacije, nepovezani govor ili neorganizirano i uznemireno ponašanje) ili bipolarni poremećaj;
- ako imate zatajenje srca, hipertenziju (povišen krvni tlak), probleme s radom jetre ili bubrega jer će Vam možda trebati prilagoditi dozu;
- ako ste nekada zlorabili neke lijekove;

- ako bolujete od epilepsije jer se onda ne preporučuje primjena lijeka Xyrem;
- ako imate porfiriju (rijedak metabolički poremećaj).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obavezno o tome obavijestite svog liječnika prije nego počnete uzimati Xyrem.

Ako tijekom primjene lijeka Xyrem primijetite da se pomokrite u krevet ili da ne možete zadržavati mokraću i/ili stolicu, smetenost, halucinacije, epizode hodanja u snu ili poremećaj razmišljanja, odmah se javite svom liječniku. Ovi se učinci javljaju manje često i ako se jave, obično su blagi do umjereno izraženi.

Ako ste starija osoba, liječnik će pažljivo pratiti Vaše stanje kako bi bio siguran da Xyrem daje željene učinke.

Za Xyrem je dobro poznata mogućnost zlorabe. Slučajevi ovisnosti javili su se kod nedopuštene primjene natrijeva oksibata.

Prije nego započnete s uzimanjem lijeka Xyrem kao i tijekom uzimanja, liječnik će Vas pitati jeste li ikad zlorabili bilo koje lijekove.

### **Djeca i adolescenti**

Xyrem mogu uzimati adolescenti i djeca od navršene 7. godine kada imaju tjelesnu težinu iznad 15 kg.

Djeca mlađa od 7 godina ili tjelesne težine ispod 15 kg ne smiju uzimati Xyrem.

Ako ste dijete ili adolescent, liječnik će redovito pratiti Vašu tjelesnu težinu.

Tijekom razdoblja u kojem liječnik prilagođava dozu, što može potrajati nekoliko tjedana, roditelj/njegovatelj moraju pažljivo motriti disanje djeteta tijekom prva 2 sata nakon uzimanja natrijeva oksibata kako bi procijenili ima li nekih abnormalnosti u disanju, na primjer, kratka razdoblja prestanka disanja tijekom spavanja, glasno disanje i plavičasta boja usana i lica. Ako se opazi abnormalnost u disanju, treba potražiti liječničku pomoć i što je prije moguće obavijestiti liječnika. Ako se nakon prve doze uoči bilo kakva abnormalnost, ne smije se primijeniti druga doza. Ako se ne primijeti abnormalnost, može se primijeniti druga doza. Druga doza ne smije se primijeniti ranije od 2,5 sata ili kasnije od 4 sata nakon prve doze.

Ako ste imali ili imate uznemirujuće osjećaje, osobito ako se osjećate vrlo tužno ili ste izgubili interes za život, važno je da o tome obavijestite liječnika ili njegovatelja.

### **Drugi lijekovi i Xyrem**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Xyrem se ne smije primjenjivati zajedno s lijekovima koji induciraju spavanje i lijekovima koji smanjuju aktivnost središnjeg živčanog sustava (središnji živčani sustav uključuje mozak i kralježničnu moždinu).

Također obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, ako uzimate sljedeće lijekove:

- lijekove koji pojačavaju aktivnost središnjeg živčanog sustava
- antidepresive
- lijekove koji se u tijelu metaboliziraju na sličan način (kao što su valproat, fenitoin ili etosuksimid koji se koriste za liječenje napadaja)
- topiramata (koristi se za liječenje epilepsije)
- ako uzimate valproat, trebat će prilagoditi Vašu dnevnu dozu lijeka Xyrem (vidjeti dio 3.) budući da to može dovesti do interakcija s valproatom.

## **Xyrem s alkoholom**

Tijekom uzimanja lijeka Xyrem ne smijete konzumirati alkohol jer se učinci lijeka mogu pojačati.

## **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Mali broj trudnica je u nekom razdoblju trudnoće uzimalo Xyrem i neke od njih su imale spontani pobačaj. Nije poznato kakav rizik nosi uzimanje lijeka Xyrem tijekom trudnoće i zato se primjena lijeka Xyrem u trudnica ili žena koje planiraju trudnoću ne preporučuje.

Bolesnice koje uzimaju Xyrem ne smiju dobiti jer je poznato da se Xyrem izlučuje u majčino mlijeko. Opažena je promjena obrasca spavanja u dojenčadi na majčinom mlijeku liječenih žena.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Xyrem može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Najmanje 6 sati nakon uzimanja lijeka Xyrem nemojte upravljati vozilima, teškim strojevima ili izvoditi aktivnosti koje su opasne ili zahtijevaju potpunu budnost. Nakon prvog uzimanja lijeka Xyrem, dok ne utvrdite jeste li pospani idući dan, budite iznimno oprezni ako upravljate vozilom, teškim strojevima ili obavljate druge aktivnosti koje mogu biti opasne ili zahtijevaju od Vas potpunu budnost.

Za pedijatrijske bolesnike, liječnici, roditelji ili njegovatelji trebaju biti upoznati s tim da će vrijeme čekanja do izvođenja aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu budnost, motornu koordinaciju ili bilo koje aktivnosti koje bi mogle imati fizički rizik, možda biti dulje od 6 sati, ovisno o individualnoj osjetljivosti.

## **Xyrem sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži 182,24 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakom gramu. To odgovara 9,11 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako Vam je potrebno 2 g natrijeva oksibata (Xyrem) ili više dnevno kroz dulje vrijeme, osobito ako Vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

## **3. Kako uzimati Xyrem**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Važno je da prilikom pripreme doza lijeka Xyrem upotrebljavate samo štrcaljku isporučenu u kutiji. Štrcaljka Xyrem ima dvije različite mjerne ljestvice. Jedna ljestvica može Vam više koristiti nego druga, ovisno o dozi koju je propisao Vaš liječnik. Pregledom svake ljestvice vidjet ćete koja ima točnu oznaku za Vašu dozu.

### **Odrasli – uzimanje samo lijeka Xyrem**

- Za odrasle preporučena početna doza je 4,5 g svaki dan, primijenjeno u dvije zasebne doze od 2,25 g.
- Liječnik Vam može postupno povećavati dozu do najviše 9 g svaki dan primijenjeno u dvije zasebne doze od 4,5 g.
- Uzmite Xyrem kroz usta dva puta svake večeri:
  - Prvu dozu uzmite neposredno prije odlaska na počinak, a drugu 2½ do 4 sata kasnije. Možda ćete morati namjestiti alarm za buđenje kako biste bili sigurni da ćete se probuditi na vrijeme za uzimanje druge doze.
  - Hrana smanjuje količinu lijeka Xyrem koja se apsorbira u tijelu. Stoga je najbolje uzeti Xyrem uvijek u isto vrijeme 2-3 sata nakon obroka.
  - Prije odlaska na spavanje pripremite odmah obje doze.
  - Doze uzmite unutar 24 sata nakon pripreme.

### **Adolescenti i djeca od navršениh 7 i više godina, koji teže 15 kg ili više – uzimanje samo lijeka Xyrem**

Za osobe u dobi od navršениh 7 i više godina, koje teže 15 kg ili više, liječnik će odrediti pravu dozu na temelju Vaše tjelesne težine.

Liječnik će Vam odrediti odgovarajuću dozu. Nemojte prekoračiti propisanu dozu.

### **Odrasli – uzimanje lijeka Xyrem s valproatom**

Ako uzimate valproat istodobno s lijekom Xyrem, liječnik će prilagoditi dozu lijeka Xyrem.

- Kada se koristi zajedno s valproatom, preporučena početna doza za Xyrem za odrasle je 3,6 g svaki dan primijenjeno u dvije zasebne doze od 1,8 g.
- Prvu dozu uzmete prilikom odlaska na spavanje, a drugu dozu 2½ do 4 sata kasnije.

### **Adolescenti i djeca od navršениh 7 i više godina koji teže 15 kg ili više – uzimanje lijeka Xyrem s valproatom**

Ako uzimate valproat zajedno s lijekom Xyrem, liječnik će prilagoditi dozu lijeka Xyrem.

### **Problemi s bubrežima ili jetrom**

- Ako imate problema s bubrežima, trebate razmotriti preporuke za prehranu sa smanjenim unosom natrija (soli).
- Ako imate problema s jetrom, početnu dozu treba preploviti. Vaš liječnik može postupno povećati Vašu dozu.

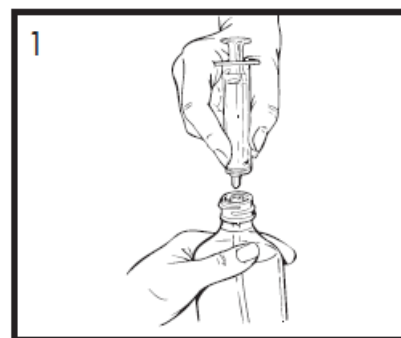
### Upute za razrjeđivanje lijeka Xyrem

Sljedeće upute objašnjavaju kako pripremiti Xyrem. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Ne dopuštajte djeci da pripremaju Xyrem.

Kako bi Vam se olakšala priprema, pakiranje lijeka Xyrem sadrži 1 bocu lijeka, odmjernu štrcaljku (s dvije različite mjerne skale) i dvije dozirne čaše sa zatvaračem sigurnim za djecu.

#### **1. korak**

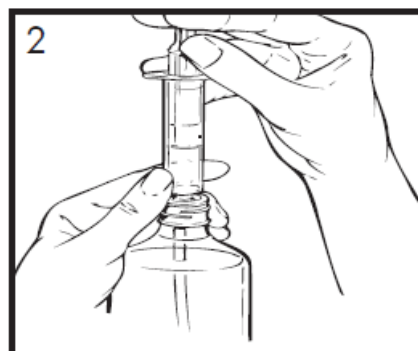
- Otvorite zatvarač na boci pritiskom prema dolje i okretanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (ulijevo).
- Nakon što ste odstranili zatvarač, stavite bocu uspravno na stol.
- Na vrhu boce je plastična zaštitna folija koja se mora odstraniti prije prvog korištenja.
- Dok držite bocu u uspravnom položaju, utisnite nastavak u grlo boce. Ovaj postupak treba napraviti samo prvi put kad otvarate bocu. Nastavak može ostati u boci za naredna korištenja.



Slika 1

#### **2. korak**

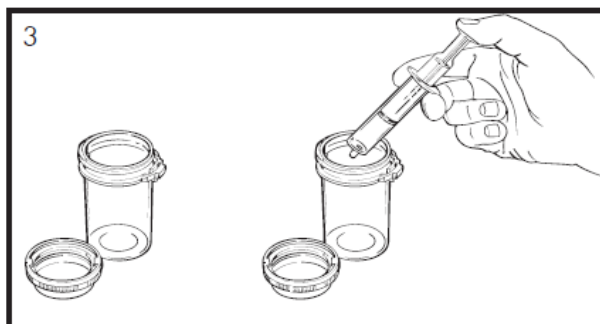
- Sljedeće, umetnite vrh odmjerne štrcaljke u središte otvora boce i čvrsto pritisnite prema dolje.
- Dok držite bocu i štrcaljku jednom rukom, drugom rukom povlačeći klip izvucite propisanu dozu. NAPOMENA: Lijek neće teći u štrcaljku ako bocu ne držite u uspravnom položaju .



Slika 2

### 3. korak

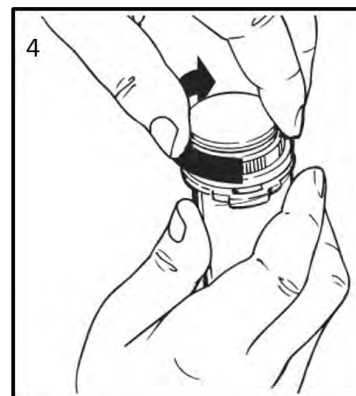
- Odstranite štrcaljku iz središnjeg otvora boce.
- Ispraznite lijek iz štrcaljke u jednu dozirnu čašu pritišćući klip štrcaljke. Ponovite isti postupak za drugu dozirnu čašu.
- Zatim dodajte oko 60 ml vode u svaku dozirnu čašu (60 mL su otprilike 4 jušne žlice).



Slika 3

### 4. korak

- Postavite priložene zatvarače na dozirne čaše i okrenite svaki zatvarač u smjeru kazaljke na satu (udesno) dok se ne čuje klik i dok se ne zaključa u položaj siguran za djecu (Oprez: budući da se zatvarač dozirne čaše može okretati i u suprotnom smjeru, sigurno je da se zatvarač zaključao u položaj siguran za djecu samo nakon što se čuo zvuk klika).
- Isperite štrcaljku vodom.



Slika 4

Neposredno prije odlaska na spavanje

- Odrasli bolesnici trebaju postaviti drugu dozu uz svoj krevet.
- Roditelji ili skrbnici adolescenata i djece u dobi od navršениh 7 i više godina ne smiju ostaviti drugu dozu blizu djetetovog kreveta ili na dohvata djetetu.
- Možda ćete morati namjestiti alarm za buđenje kako biste svoju drugu dozu uzeli ne prije 2½ sata niti kasnije od 4 sata nakon prve doze.

Zatim:

- Odstranite zatvarač s prve dozirne čaše tako da pritisnete prema dolje zatvarač siguran za djecu i okrenete ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu (ulijevo).
- Popijte sav sadržaj prve doze dok sjedite u krevetu, zatvorite čašu i odmah legnite na spavanje. Za djecu koja spavaju dulje od 8 sati, ali manje od 12 sati, prva doza može se dati nakon što dijete spava 1-2 sata.
- Kad se probudite ili probudite svoje dijete 2 ½ do 4 sata kasnije, odstranite zatvarač s druge dozirne čaše. Sjednite u krevetu, popijte sav sadržaj iz druge čaše te ponovno legnite i nastavite spavati. Prethodno zatvorite i drugu čašu.

Ako mislite da Vam je učinak lijeka Xyrem prejak ili preslab, posavjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

#### **Ako uzmete više lijeka Xyrem nego što ste trebali**

Simptomi predoziranja lijekom Xyrem uključuju uznemirenost, smetenost, otežano kretanje, otežano disanje, zamagljen vid, pojačano znojenje, glavobolju, povraćanje, suženje svijesti koje vodi prema komi i napadajima, prekomjernu žeđ, grčeve u mišićima i slabost. Ako ste slučajno uzeli više lijeka Xyrem nego što Vam je liječnik propisao, odmah se javite najbližoj hitnoj pomoći. Uvijek uzmite bocu lijeka sa sobom, čak i ako je prazna.

#### **Ako niste sigurni jeste li uzeli Xyrem**

Ako niste sigurni u vezi s primijenjenom dozom, nemojte ponovno primijeniti dozu, kako biste smanjili rizik od predoziranja.



### **Ako ste zaboravili uzeti Xyrem**

Ako ste zaboravili uzeti prvu dozu uzmite ju čim se sjetite, a nakon toga nastavite uzimati lijek kao prije. Ako zaboravite uzeti drugu dozu, preskočite tu dozu i ne uzimajte Xyrem ponovno do iduće noći. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Xyrem**

Nastavite uzimati Xyrem onoliko dugo koliko Vam je odredio liječnik. Ako prestanete uzimati lijek mogu Vam se ponovno javiti napadaji katapleksije kao i nesanica, glavobolja, tjeskoba, omaglica, poremećaji spavanja, pospanost, halucinacije i poremećaji razmišljanja.

Ako prestanete uzimati Xyrem više od 14 uzastopnih dana, morali biste se posavjetovati s liječnikom jer biste morali ponovno početi uzimati Xyrem sa sniženom dozom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. One su obično blage do umjerene.

**Odrasli – najčešće nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima** (nastupaju u 10% do 20% bolesnika):

- omaglica
- mučnina
- glavobolja.

Ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava, **odmah obavijestite svojeg liječnika.**

**Djeca i adolescenti - najčešće nuspojave opažene u kliničkom ispitivanju:**

- mokrenje u krevet (18,3%)
- mučnina (12,5%)
- povraćanje (8,7%)
- smanjenje tjelesne težine (8,7%)
- smanjen apetit (6,7%)
- glavobolja (5,8%)
- omaglica (5,8%)
- misli o samoubojstvu (1%)
- psihički loše osjećanje (gubitak kontakta sa stvarnošću) (1%)

Ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava, **odmah obavijestite svojeg liječnika.**

Nuspojave u odraslih osoba i djece su iste. Ako imate bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku, odmah obavijestite svojeg liječnika:

*Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 ljudi):*

- mučnina
- omaglica
- glavobolja

*Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 ljudi):*

- problemi sa spavanjem uključujući nesanicu, nenormalne snove, paralizu u snu, pospanost, noćne more, mjesečarenje, mokrenje u krevet, prekomjernu pospanost tijekom dana, poteškoće prilikom usnivanja usred noći
- osjećaj pijanosti, drhtanje, smetenost/dezorijentiranost, zamagljen vid, poremećaj ravnoteže, pad, osjećaj „vrtnje“ (vrtoglavica),
- osjećanje srčanih otkucaja, povišen krvni tlak, nedostatak daha

- povraćanje, bolovi u trbuhu, proljev
- anoreksija, smanjen apetit, gubitak tjelesne težine
- slabost, umor, sedacija
- znojenje
- depresija
- grčevi u mišićima, oticanje
- bol u zglobovima, bol u leđima
- poremećaj pozornosti, poremećena osjetljivost osobito na dodir, nenormalan osjet dodira, nenormalan okus
- tjeskoba, nervoza
- urinarna inkontinencija
- hrkanje, začepljenost nosa
- osip
- upala sinusa
- upala nosa i grla

*Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 ljudi):*

- psihoza (mentalni poremećaj koji može uključivati halucinacije, nepovezan govor ili neorganizirano i uznemireno ponašanje)
- paranoja, abnormalno razmišljanje, halucinacije, uznemirenost, pokušaj samoubojstva
- poteškoće prilikom usnivanja, nemirne noge
- zaboravljivost
- mioklonus (nehotične kontrakcije mišića)
- nenamjerno ispuštanje stolice
- preosjetljivost

*Nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):*

- konvulzije
- povećana dubina ili brzina disanja, kratki prekid disanja tijekom sna
- koprivnjača
- suicidalne misli, deluzija, misli o počinjenju nasilnih djela (uključujući ozljeđivanje drugih)
- razdražljivost, agresija
- euforično raspoloženje
- napadaj panike
- manija / bipolarni poremećaj
- suha usta, dehidracija
- oticanje lica (angioedem)
- bruksizam (škripanje zubima i stiskanje čeljusti)
- polakisurija / hitnost mokrenja (povećana potreba za mokrenjem)
- zujanje (buka u ušima, poput zvonjenja ili zujanja)
- poremećaj prehrane povezan sa spavanjem
- povećan apetit
- gubitak svijesti
- diskinezija (npr. abnormalni, nekontrolirani pokreti udova)
- perut
- povećana seksualna želja
- nokturija (pretjerano noćno mokrenje)
- osjećaj gušenja

Ako imate bilo koju od prethodno navedenih nuspojava, **odmah obavijestite svojeg liječnika.**

## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Xyrem**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci nakon (Rok valjanosti). Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nakon razrjeđivanja u dozirnim čašama, pripravak treba upotrijebiti unutar 24 sata.

Jednom kada otvorite bocu lijeka Xyrem, sav sadržaj koji ne iskoristite unutar 90 dana nakon otvaranja trebete baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Xyrem sadrži**

- Djelatna tvar je natrijev oksibat. Jedan mL sadrži 500 mg natrijeva oksibata.
- Pomoćne tvari su pročišćena voda, malatna kiselina i natrijev hidroksid.

### **Kako Xyrem izgleda i sadržaj pakiranja**

Xyrem dolazi u smeđoj plastičnoj boci od 240 mL koja sadrži 180 mL oralne otopine zatvorenoj zatvaračem sigurnim za djecu. Ispod zatvarača na vrhu boce nalazi se plastična zaštitna folija. Svako pakiranje sadrži jednu bocu, nastavak koji se utisne u bocu (PIBA, engl. *press-in-bottle-adaptor*), plastičnu odmjernu štrcaljku i dvije dozirne čaše sa zatvaračima sigurnima za djecu. Xyrem je bistra do blago opalescentna otopina.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

UCB Pharma S.A., Chemin du Foriest, B-1420 Braine l'Alleud, Belgija

Od liječnika ste trebali dobiti Xyrem informativno pakiranje koje uključuje brošuru kako uzimati lijek, list s informacijama za bolesnika s često postavljenim pitanjima te karticu s upozorenjima za bolesnika.

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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

#### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

UCB A.E.  
Τηλ: +30 / 2109974000

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---