

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xyrem 500 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mg nátrium-oxibátot tartalmaz az oldat milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

A belsőleges oldat tiszta vagy enyhén opálos folyadék.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Cataplexiával járó narcolepsia kezelésére felnőtt betegeknél, serdülőknél és 7 évesnél idősebb gyermekeknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak narcolepsia kezelésében jártas orvos kezheti el, illetve az ő felügyelete mellett végezhető. Az orvosoknak szigorúan be kell tartaniuk az ellenjavallatokat, figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket.

Adagolás

Felnőttek

A javasolt kezdő dózis napi 4,5 g nátrium-oxibát, két egyenlő, 2,25 g-os dózissra elosztva. A hatásosság és a tolerancia figyelembe vételével végzett dózisztitrálás során (lásd a 4.4 pontot) a napi dózis legfeljebb 9 g-ig emelhető, két egyenlő, 4,5 g-os dózissra elosztva, a dózis napi 1,5 g-os (azaz dózisonként 0,75 g-os) emelésével vagy csökkentésével. A dózisemelések között legalább egy-két hétnek el kell telnie. A napi 9 g-os dózist nem szabad túllépni, mivel a napi 18 g-os vagy azt meghaladó dózisok esetén súlyos tünetek fordulhatnak elő (lásd 4.4 pont).

4,5 g-os egyszeri dózisokat nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha a beteget előzetesen erre a dózisszintre állították be.

Ha a nátrium-oxibátot valproáttal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont), a nátrium-oxibát dózisának 20%-os csökkentése ajánlott. Nátrium-oxibát valproáttal történő egyidejű alkalmazása esetén az ajánlott kezdő dózis 3,6 g naponta, amelyet két egyenlő dózissra elosztva, szájon át kell bevenni. Ha az egyidejű alkalmazás indokolt, figyelemmel kell kísérni a beteg válaszreakcióját és a tolerálhatóságot, és a dózist ennek megfelelően kell módosítani (lásd 4.4 pont).

A Xyrem-kezelés abbahagyása

A nátrium-oxibát-kezelés abbahagyásának hatásait célzottan még nem vizsgálták kontrollos klinikai vizsgálatok során (lásd 4.4 pont).

Ha a beteg több mint 14 egymást követő napon át nem szedi a gyógyszert, a dózisemelést előről kell kezdeni, a legalacsonyabb dózissal.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Időskorú betegek esetében a csökkent motoros és/vagy kognitív funkciók gondos monitorozása szükséges a nátrium-oxibát-kezelés alatt (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Minden, májkárosodásban szenvedő betegnél a kezdő dózis felét kell alkalmazni, és a dózisémelésekre adott válaszreakciót is gondosan monitorozni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Minden, vesekárosodásban szenvedő betegnél fontolóra kell venni a nátriumbevitel csökkentésére vonatkozó ajánlást (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Serdülők és legalább 7 éves gyermekek, akiknek testtömege legalább 15 kg:

A Xyremet szájon át, naponta kétszer kell beadni esténként. Az adagolási javaslatokat a 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A nátrium-oxibát javasolt kezdő dózisa és titrálása gyermekeknél és serdülőknél

| Beteg testtömege | Teljes napi kezdő dózis (2 dózissra elosztva)* | Titrálási séma (a klinikai hatásig) | Javasolt maximális napi összdózis |
|------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 15 kg – < 20 kg | ≤ 1 g/nap | ≤ 0,5 g/nap/hét | 0,2 g/ttkg/nap |
| 20 kg – < 30kg | ≤ 2g/nap | ≤ 1g/nap/hét | |
| 30 kg – < 45kg | ≤ 3g/nap | ≤ 1g/nap/hét | |
| ≥ 45 kg | ≤ 4,5 g/nap | ≤ 1,5g/nap/hét | 9 g/nap |

*Lefekvéskor és 2,5–4 órával később. Azoknál a gyermekeknél, akik éjszakánként több mint 8 órát alszanak, a nátrium-oxibát lefekvés után adható, miközben a gyermek ágyban van, két egyenlően elosztott dózisban, 2,5–4 óra különbséggel.

A dózist fokozatosan kell a hatás eléréséig titrálni a hatásosság és a tolerálhatóság alapján (lásd 4.4. pont). Az adagolási lépések között legalább egy-két hét javasolt. A gyermekek és serdülők esetében a nátrium-oxibát javasolt adagolása (kezdő dózis, titrálási rend és maximális dózis) a testtömeg alapján. Ezért a betegek testtömegét rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a titrálás során, annak biztosítása érdekében, hogy a megfelelő nátrium-oxibát dózis kerüljön alkalmazásra.

A javasolt maximális napi összdózis 0,2 g/ttkg/nap a 45 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél. 45 kg-os vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők esetében a maximális napi összdózis 9 g/nap.

Ha a nátrium-oxibátot és a valproátot egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5. pont), a nátrium-oxibát dózisának 20%-os csökkentése javasolt, pl. 4,8 g/nap 6 g/nap helyett.

A nátrium-oxibát biztonságosságát és hatásosságát 7 év alatti gyermekek esetében nem igazolták, ezért 7 évnél fiatalabb életkorban a nátrium-oxibát alkalmazás nem javasolt. 15 kg testtömeget el nem érő gyermekeknek a nátrium-oxibát nem adható.

Az alkalmazás módja

A Xyremet szájon át kell bevenni lefekvéskor, majd 2,5-4 órával később még egyszer. Ajánlatos mindkét dózis Xyremet azonos időben, lefekvéskor elkészíteni. A Xyrem alkalmazásához egy

beosztással ellátott adagoló fecskendő és két, 90 ml-es, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott adagoló pohár áll rendelkezésre. A Xyrem minden egyes kimért dózisát az adagoló pohárba kell tölteni, majd a gyógyszer bevétele előtt 60 ml vízzel fel kell hígítani.

Mivel az étkezés lényegesen csökkenti a nátrium-oxibát biohasznosulását, a felnőtteknek, valamint a gyermekeknek és serdülőknek néhány (2-3) órával az első dózis Xyrem bevétele, azaz a lefekvés előtt, már nem szabad ennie. A felnőtteknek, valamint a gyermekeknek és serdülőknek figyelniük kell arra, hogy a gyógyszer bevétele és az étkezés közötti időtartam mindig azonos legyen. A dózisokat az elkészítést követően 24 órán belül be kell venni, illetve meg kell semmisíteni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Major depresszióban szenvedő betegek.

Szukcinil-szemialdehid-dehidrogenáz-hiányban szenvedő betegek.

Opioidokkal, illetve barbiturátokkal kezelt betegek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Xyrem légzésdepressziót okozhat.

Légzés- és központi idegrendszeri depresszió

A nátrium-oxibát légzésdepressziót kiváltó potenciállal rendelkezik. A kezelés elkezdése előtt meg kell vizsgálni, hogy a beteg nem szenved-e alvási apnoéban, és körültekintően kell eljárni a kezelés mérlegelésekor. Apnoét és légzésdepressziót észleltek egy egészséges egyénnél, 4,5 g-os egyszeri dózis (az ajánlott kezdő dózis kétszeresének) éhgyomorra történő bevitelét követően. A forgalomba hozatalt követő monitorozás során megfigyelték, hogy a nátrium-oxibát alkalmazása hajlamosíthatja a betegeket az alvás során kialakuló fulladásérzésre. A betegeket ki kell kérdezni arról, előfordultak-e náluk központi idegrendszeri, illetve légzésdepresszióra utaló tünetek. Különös elővigyázatosság szükséges olyan betegek esetében, akik valamilyen légzőszervi megbetegedésben szenvednek. A kezelés ideje alatt figyelemmel kell követni, hogy a betegeknél nem jelentkeznek-e légzésdepresszió jelei. Az alvási apnoe magasabb kockázata miatt a ≥ 40 kg/m² testtömegindexű betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani, amikor nátrium-oxibátot szednek.

A nátrium-oxibáttal kezelt betegek körülbelül 80%-a a klinikai vizsgálatok során továbbra is szedett egyidejűleg valamilyen központi idegrendszeri stimuláns szert is. Nem ismert, hogy ez befolyásolta-e a légzést az éjszaka folyamán. A nátrium-oxibát dózisának emelése előtt (lásd 4.2 pont) a gyógyszert felíró kezelőorvosnak gondolnia kell arra, hogy a narcolepsiában szenvedő betegek akár 50%-ánál alvási apnoe fordulhat elő.

- *Benzodiazepinek*
A benzodiazepinek és a nátrium-oxibát egyidejű alkalmazása kerülendő, mivel ebben az esetben a légzésdepresszió előfordulásának kockázata fokozódhat.
- *Alkohol és központi idegrendszeri depresszió*
Az alkohol, illetve bármely, központi idegrendszeri depresszáns gyógyszer nátrium-oxibáttal együtt történő alkalmazása a nátrium-oxibát központi idegrendszeri depresszáns hatásainak fokozódását, valamint a légzésdepresszió megemelkedett kockázatát is eredményezheti. Emiatt a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a nátrium-oxibát-kezelés időtartama alatt ne fogyasszanak alkoholt.

- **Gamma-hidroxi-butirát (GHB)-dehidrogenáz gátlók**
Elővigyázatosság szükséges olyan betegek esetében, akiket egyidejűleg valproáttal vagy más GHB-dehidrogenáz gátlókkal kezelnek, mivel farmakokinetikai és farmakodinámiai kölcsönhatásokat figyeltek meg, amikor a nátrium-oxibátot valproáttal együtt alkalmazták (lásd 4.5 pont). Ha az egyidejű alkalmazás indokolt, fontolóra kell venni a dózis módosítását (lásd 4.2 pont). Gondosan figyelemmel kell kísérni továbbá a beteg válaszreakcióját és a tolerálhatóságot, és a dózist ennek megfelelően kell módosítani.
- **Topiramát**
Nátrium-oxibát és topiramát együttes adagolása után a klinikai megfigyelés(ek) szerint coma és emelkedett GHB plazmakoncentráció fordult elő. Ezért a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy ne alkalmazzanak topiramátot nátrium-oxibáttal egyidejűleg (lásd 4.5 pont).

Abúzuspotenciál és függőség

A nátrium-oxibát, ami a gamma-hidroxi-butirát (GHB) nátriumsója, egy központi idegrendszeri depresszáns, jól ismert abúzuspotenciállal rendelkező hatóanyag. A kezelés előtt a kezelőorvosnak ki kell vizsgálnia, hogy a beteg kórtörténetében szerepel-e gyógyszerabúzus vagy arra való hajlam. A betegeket rutinszerűen ellenőrizni kell, és abúzus gyanúja esetén abba kell hagyni a nátrium-oxibát kezelést.

Egyes esetleírások függőség kialakulásáról számolnak be, a GHB tiltott, a terápiás dózistartományt meghaladó, gyakran ismételt (18–250 g/nap) dózisokban történt alkalmazását követően. Bár a nátrium-oxibát terápiás dózisaival kezelt betegek esetében nincs nyilvánvaló bizonyíték a függőség kialakulására, ennek lehetősége azonban nem zárható ki.

Porphyriában szenvedő betegek

A nátrium-oxibát alkalmazása nem tekinthető biztonságosnak porphyriában szenvedő betegek esetében, mivel állatoknál, illetve *in vitro* rendszerekben porphyrogénnek bizonyult.

Neuropszichiátriai események

A nátrium-oxibát-kezelés alatt álló betegeknél zavartság jelentkezhet. Ebben az esetben gondos kivizsgálás és megfelelő, az adott egyénre szabott intézkedés szükséges. Előfordulhatnak egyéb neuropszichiátriai zavarok is, így szorongás, pszichózis, paranoia, hallucinációk és izgatottság. Gondolkodási zavarok megjelenése esetén, beleértve az erőszakos cselekmények elkövetésének gondolatait is (mások károsítását is beleértve), és/vagy magatartási rendellenességek jelentkezése esetén a nátrium-oxibáttal kezelt betegek gondos és azonnali kivizsgálása szükséges.

Gondos és azonnali kivizsgálás szükséges, ha a nátrium-oxibáttal kezelt betegnél depresszió lép fel. A nátrium-oxibát-kezelés időtartama alatt különös figyelmet kell fordítani azon betegekre, akiknek kórtörténetében affektív zavarok (beleértve a depressziós hangulatzavarokat, szorongást és bipoláris rendellenességeket), öngyilkossági kísérlet és pszichózis fordult elő, hogy nem alakulnak-e ki náluk depressziós tünetek és/vagy öngyilkossági gondolatok. Major depresszió esetében a nátrium-oxibát alkalmazása ellenjavallt (4.3 pont).

Amennyiben a betegnél vizelet- vagy széklet-visszatartási képtelenség (incontinentia) lépne fel a nátrium-oxibát-terápia ideje alatt, a gyógyszert felíró kezelőorvosnak meg kell fontolnia bizonyos, a háttérbetegségek kizárására alkalmas vizsgálatok elvégzését a betegnél.

A nátrium-oxibát klinikai vizsgálataiban során egyes betegeknél alvajárást figyeltek meg. Még nem tisztázott, vajon némelyik vagy valamennyi ilyen epizód valódi somnambulizmusnak (a non-REM alvás alatt fellépő parasomniának), vagy valamilyen más, különleges betegségnek tekinthető. Az alvajárásban szenvedő betegek esetében mindig gondolni kell a sérülés, illetve az önkárosítás kockázatára. Emiatt az alvajárásos epizódokat mindig alaposan ki kell vizsgálni, és meg kell fontolni a megfelelő intézkedéseket.

Gyermekek és serdülők:

Monitorozás a titrálási fázis alatt

A titrálás során minden egyes dózisemeléskor gondosan monitorozni kell a készítmény tolerálhatóságát, különös tekintettel a központi idegrendszer és a légzésdepresszió lehetséges jeleire vonatkozóan. A gondos monitorozásba bele kell tartoznia, hogy a szülő vagy a gondozó megfigyeli a gyermek légzését a nátrium-oxibát bevétele után, hogy felmérje, van-e bármilyen rendellenesség a légzésben az első két órában, például durva légzés, alvási apnoe, az ajkak vagy az arc cianózisa. Ha légzési rendellenességet észlelnek, orvosi segítséget kell kérni. Ha az első dózis után bármilyen rendellenességet észlelnek, akkor a második dózist nem szabad beadni. Ha nem figyeltek meg rendellenességet, a második dózist nem szabad az első dózis bevétele után 2,5 óránál hamarabb vagy 4 óránál később beadni. Egyes esetekben, például, ha a szülő vagy a gondozó ártalmi, fentiekben leírt gondos monitorozás nem biztosítható, a nátrium-oxibát alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés orvosi felügyelete megoldható.

Ha kétségei vannak egy dózis beadásával kapcsolatban, ne adja be újra a dózist a túladagolás kockázatának csökkentése érdekében.

Testtömegcsökkenés

A nátrium-oxibáttal kezelt betegek körében gyakori a testtömegcsökkenés (lásd 4.8. pont). Ezért fontos a gyermekek és serdülők testtömegének rendszeres ellenőrzése, különösen a titrálás során, hogy biztosítsuk a nátrium-oxibát megfelelő dózisének alkalmazását (lásd 4.2. pont).

Neuropszichiátriai események

Gyermekek és serdülők esetében különösen nagy figyelmet kell fordítani az esetleges öngyilkossági vagy depressziós állapotok értékelésére a nátrium-oxibát kezelés megkezdése előtt (lásd 4.8. pont) és a kezelés során fellépő események monitorozására.

Alkohol és központi idegrendszeri depresszánsok

Tekintettel az alkoholfogyasztás kockázatára a serdülők körében, megjegyzendő, hogy az alkohol tovább növelheti a nátrium-oxibát központi idegrendszeri és légzésdepressziós hatásait a nátrium-oxibátot szedő gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.5. pont).

Nátriumbevitel

Ez a gyógyszer 182,24 mg nátriumot tartalmaz 1 g nátrium-oxibát-dózisonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 9,11%-ának felnőtteknél.

A gyógyszer napi maximális dózisa a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 82%-ának felel meg.

A Xyrem magas nátriumtartalmú gyógyszernek tekinthető. Ezt különösen azok esetében kell figyelembe venni, akik alacsony sótartalmú étrendet tartanak.

A nátriumbevitel csökkentésére vonatkozó ajánlást feltétlenül tekintetbe kell venni szívelégtelenségben, magas vérnyomásban, illetve vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésekor (lásd 4.2 és 4.9 pont).

Idősek

Idős betegek esetében csak igen kevés tapasztalat áll rendelkezésre a nátrium-oxibáttal kapcsolatban. Emiatt idős betegeknél a csökkent motoros és/vagy kognitív funkciók alapos monitorozása szükséges a nátrium-oxibát-kezelés alatt.

Epilepsziás betegek

Nátrium-oxibáttal kezelt betegeknél görcsrohamok fellépését figyelték meg. Epilepsziában szenvedő betegeknél a nátrium-oxibát biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták, ezért alkalmazása nem ajánlott.

"Rebound" hatások és elvonási szindróma

A nátrium-oxibát kezelés abbahagyásának hatásait nem vizsgálták alaposan a kontrollos klinikai vizsgálatok során. Egyes betegeknél a cataplexia gyakrabban visszatérhet a nátrium-oxibát terápia abbahagyását követően, ez azonban lehet a betegség normális variabilitásának következménye is. Bár a klinikai vizsgálatok során a narcolepsiában/cataplexiában szenvedő betegeknél terápiás dózisokban alkalmazott nátrium-oxibát-kezeléssel kapcsolatban nyert tapasztalatok nem utalnak nyilvánvaló, az elvonási szindrómára utaló bizonyítékokra, ritkán az alábbi tüneteket figyelték meg a GHB-kezelés abbahagyását követően: álmatlanság, fejfájás, szorongás, szédülés, alvászavar, aluszékonyság, hallucináció és pszichotikus zavarok.

Oktatási anyagok

Annak érdekében, hogy segítsük a felíró orvosokat és a betegeket, illetve a gondozókat a Xyremre vonatkozó fontos információkkal kapcsolatban, oktatási anyagokat biztosítunk számukra. Az anyagok különösen nagy hangsúlyt fektetnek arra, hogy a gyermekek és serdülők esetében a növekedéssel és a tanulási képességekkel kapcsolatos kezdeti értékelést feltétlenül el kell végezni, és a mellékhatásokon kívül minden viselkedésbeli változást (szociális és tanulási) jelenteni kell a gyermek vagy serdülő kezelőorvosának.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az alkohol és a nátrium-oxibát együttes alkalmazása fokozhatja a nátrium-oxibát központi idegrendszeri depresszáns hatását. Emiatt a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a nátrium-oxibát-kezelés időtartama alatt ne fogyasszanak semmilyen alkohol tartalmú italt.

A nátrium-oxibátot nem szabad nyugtató- és altatószerekkel, illetve más, központi idegrendszeri depresszáns szerekkel együtt alkalmazni.

Nyugtatók, altatók

Egészséges felnőtteken nátrium-oxibáttal (egyszeri 2,25 g-os dózis) és lorazepámmal (egyszeri 2 mg-os dózis), valamint zolpidem tartaráttal (egyszeri 5 mg-os dózis) végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatok nem mutattak farmakokinetikai kölcsönhatásokat. Nátrium-oxibát (2,25 g) és lorazepám (2 mg) egyidejű alkalmazása után fokozott álmoságot észleltek. A farmakodinámiás kölcsönhatást zolpidemmel nem állapították meg. Magasabb, 9 g/nap dóziséig terjedő nátrium-oxibát dózisok nagyobb (az ajánlott dózistartományon belüli) dózisu altatókkal történő kombinálása esetén nem zárható ki a központi idegrendszeri depresszió és/vagy légzésdepresszió tüneteivel járó farmakodinámiás kölcsönhatások (lásd 4.3 pont).

Tramadol

Egészséges felnőtteken nátrium-oxibáttal (egyszeri 2,25 g-os dózis) és tramadollal (egyszeri 100 mg-os dózis) végzett gyógyszerinterakciós vizsgálat nem mutatott farmakokinetikai/farmakodinámiás kölcsönhatást. Magasabb, 9 g/nap dóziséig terjedő nátrium-oxibát-dózisok nagyobb (az ajánlott dózistartományon belüli) dózisu opioidokkal történő kombinálása esetén nem zárható ki a központi idegrendszeri depresszió és/vagy légzésdepresszió tüneteivel járó farmakodinámiás kölcsönhatások (lásd 4.3 pont).

Antidepresszánsok

Egészséges felnőtteken nátrium-oxibáttal (egyszeri 2,25 g-os dózis) és az antidepresszáns protriptilin hidrokloriddal (egyszeri 10 mg-os dózis), valamint duloxetinnel (60 mg dinamikus egyensúlyi állapotban) végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatok nem mutattak farmakokinetikai kölcsönhatásokat. Az egyszeri dózisban (2,25 g) önmagában adott nátrium-oxibát és a duloxetinnel (60 mg dinamikus egyensúlyi állapotban) kombinált nátrium-oxibát (2,25 g) összehasonlításakor nem észleltek az álmoságra gyakorolt további hatást. Az antidepresszánsokat alkalmazzák a cataplexia kezelésében. Az antidepresszánsok és a nátrium-oxibát közötti esetleges additív hatás nem zárható ki. Nátrium-oxibát triciklikus antidepresszánsokkal történő egyidejű alkalmazásakor emelkedik a mellékhatások előfordulási gyakorisága.

Modafinil

Egészséges felnőtteken nátrium-oxibáttal (egyszeri 4,5 g-os dózis) és modafinillel (egyszeri 200 mg-os dózis) végzett gyógyszerinterakciós vizsgálat nem mutatott farmakokinetikai kölcsönhatásokat. A narcolepsiában végzett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegek körülbelül 80%-a a nátrium-oxibáttal egyidejűleg központi idegrendszeri stimuláns szert is szedett. Nem ismert, ez befolyásolta-e a légzést az éjszaka folyamán.

Omeprazol

Az omeprazzal történő együttes alkalmazás nem fejt ki klinikai szempontból szignifikáns hatást a nátrium-oxibát farmakokinetikájára. A nátrium-oxibát dózisát tehát nem kell módosítani protonpumpa-gátlókkal történő együttes adás esetén.

Ibuprofén

Egészséges felnőtteken végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatok nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatásokat a nátrium-oxibát és az ibuprofén között.

Diklofenák

Egészséges felnőtteken végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatok nem mutattak ki farmakokinetikai kölcsönhatásokat a nátrium-oxibát és a diklofenák között. Egészséges önkénteseknél a nátrium-oxibát és a diklofenák együttes alkalmazása az önmagában adott Xyrem-hez képest csökkentette a pszichometriás tesztekkel mért figyelemzavart.

GHB-dehidrogenáz gátlók

Mivel a nátrium-oxibátot a GHB-dehidrogenáz metabolizálja, fennáll a gyógyszerinterakció kockázata a fenti enzimet serkentő vagy gátló gyógyszerekkel (pl. valproát, fenitoin, illetve etoszuximid) (lásd 4.4 pont).

Nátrium-oxibát (6 g/nap) és valproát (1250 mg/nap) együttes alkalmazása körülbelül 25%-kal növelte a nátrium-oxibát szisztémás expozícióját, és nem okozott szignifikáns változást a C_{max} értékében. A valproát farmakokinetikájára gyakorolt hatást nem figyeltek meg. A fellépő farmakodinámiás hatások – beleértve a kognitív funkció fokozott romlását és az aluszékonytságot –, nagyobbak voltak az együttes alkalmazás esetén, mint a két szer bármelyikének önmagában történt alkalmazásakor. Ha az egyidejű alkalmazás indokolt, figyelemmel kell kísérni a beteg válaszreakcióját és a tolerálhatóságot, és a dózist szükség esetén ennek megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

Topiramát

A nátrium-oxibát és a topiramát együttes alkalmazása esetén nem zárhatók ki az esetleges farmakodinámiás és farmakokinetikai kölcsönhatások, mivel klinikai megfigyelés(ek) szerint comát és emelkedett GHB plazmakoncentrációt jelentettek olyan beteg(ek) esetében, aki(k)nél a nátrium-oxibátot és a topiramátot együttesen alkalmazták (lásd 4.4 pont).

Humán „pooled” máj mikroszomákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a nátrium-oxibát nem gátolja szignifikáns mértékben a humán izoenzimek aktivitását (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Állatkísérletek során nem észleltek teratogenitásra utaló bizonyítékokat, embrionális halálozást azonban mind patkányokkal, mind pedig nyulakkal végzett vizsgálatokban észleltek (lásd 5.3 pont).

A gyógyszerrel az első trimeszterben kezelt, korlátozott számú terhes nőtől származó adatok a spontán abortusz kockázatának lehetséges emelkedését mutatják. Jelenleg nem áll rendelkezésre egyéb lényes epidemiológiai adat. A második és harmadik trimeszterben lévő terhes betegektől származó, korlátozott mennyiségű adat nem utal a nátrium-oxibát malformációs, illetve foeto/neonatalis toxicitására.

A nátrium-oxibát alkalmazása terhesség ideje alatt nem ajánlott.

Szoptatás

A nátrium-oxibát és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Az anya expozíciója esetén az anyatejjel táplált csecsemők alvásmintájában változásokat észleltek, ami összhangban lehet a nátrium-oxibát idegrendszerre gyakorolt hatásával. A nátrium-oxibát szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok a nátrium-oxibát termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban. Hím és nőstény patkányokkal legfeljebb 1000 mg/ttkg/nap GHB dózissal végzett vizsgálatok során nem találtak bizonyítékot a termékenységre gyakorolt mellékhatásra.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A nátrium-oxibát jelentősen befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A nátrium-oxibát bevétele után legalább 6 órán keresztül tilos a teljes szellemi éberséget, illetve motoros koordinációt igénylő tevékenységek folytatása, például gépek kezelése vagy a gépjárművezetés.

Amikor a beteg első ízben kezdi szedni a nátrium-oxibátot, mindaddig, amíg kiderül, nincs-e a gyógyszernek a következő napra is áthúzódó hatása, rendkívül óvatosnak kell lennie gépjárművezetéskor, nagy gépek kezelésekor, illetve minden olyan feladat végzésekor, amely veszélyes lehet, illetve amely teljes szellemi éberséget igényel.

Gyermekek és serdülők esetében az orvosok és a szülők vagy gondozók figyeljenek arra, hogy amennyiben a napi dózis/testtömeg arány meghaladja a 0,1 g/ttkg/nap értéket, a várakozási idő az egyéni érzékenységtől függően 6 óránál hosszabb lehet.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatok

A biztonságossági profil minőségében megegyezett a felnőtt- és gyermekgyógyászati vizsgálatokban.

Felnőttek esetében a leggyakrabban jelentett mellékhatások a szédülés, az émelygés és a fejfájás, melyek mindegyike a betegek 10-20%-ánál fordult elő. A legsúlyosabb mellékhatások az öngyilkossági kísérlet, a pszichózis, a légzésdepresszió és a convulsio.

Felnőttek esetében a nátrium-oxibát narcolepsiás tünetek kezelésében kifejtett hatásosságát és biztonságosságát 4 multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálatban bizonyították cataplexiával járó narcolepsiában szenvedő betegeknél, egy vizsgálat kivételével, ahol a cataplexia nem volt feltétele a beválasztásnak. A nátrium-oxibát fibromyalgia javallatát felnőttek esetében két III. fázisú és egy II. fázisú, kettős vak, párhuzamos csoportú, placebokontrollos vizsgálatban értékelték. Végeztek továbbá randomizált, kettős vak, placebokontrollos, keresztezett elrendezésű gyógyszerinterakciós vizsgálatokat ibuprofénnel, diklofenákkal és valproáttal egészséges felnőtt egyéneken, és ezen vizsgálatok összefoglalása a 4.5 pontban található.

Posztmarketing tapasztalatok

A klinikai vizsgálatok alatt jelentett mellékhatásokon kívül a posztmarketing tapasztalatok alapján is jelentettek mellékhatásokat. Az előfordulási gyakoriság megbízható becslése a kezelendő populációban nem mindig lehetséges.

A mellékhatások felsorolása

A nemkívánatos hatások felsorolása a MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítása szerint történt.

Becsült gyakoriság: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések:

Gyakori: nasopharyngitis, sinusitis

Immunrendszeri betegségek és tünetek:

Nem gyakori: túlérzékenység

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:

Gyakori: étvágytalanság; csökkent étvágy

Nem ismert: dehidráció, fokozott étvágy

Pszichiátriai kórképek:

Gyakori: depresszió, cataplexia, szorongás, kóros álmok, zavart állapot, tájékozódási zavar, lidérces álmok, alvajárás, alvászavar, álmatlanság, álmatlanság az éjszaka közepén, idegesség

Nem gyakori: öngyilkossági kísérlet, pszichózis, paranoia, hallucináció, kóros gondolkodás, izgatottság, elalvási nehézség

Nem ismert: öngyilkossági gondolatok, gyilkossági gondolatok, agresszivitás, eufórikus hangulat, alvással kapcsolatos evészavar, pánikroham, mánia / bipoláris zavar, érzékszálódás, bruxismus, ingerlékenység, megnövekedett libidó

Idegrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: szédülés, fejfájás

Gyakori: alvási bénulás, aluszékonyság, remegés, egyensúlyzavar, figyelemzavar, hypaesthesia, paraesthesia, sedatio, dysgeusia

Nem gyakori: myoclonus, emlékezetkiesés, nyugtalan láb szindróma

Nem ismert: convulsio, eszméletvesztés, dyskinesia

Szembetegségek és szemészeti tünetek:

Gyakori: hományos látás

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei:

Gyakori: vertigo

Nem ismert: tinnitus

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek:

Gyakori: palpitációk

Érbetegségek és tünetek:

Gyakori: hypertensio

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek:

Gyakori: dyspnoe, horkolás, orrdugulás

Nem ismert: légzésdepresszió, alvási apnoe, fulladás érzése

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:

Nagyon gyakori: émelygés (az émelygés gyakorisága nők esetében nagyobb, mint férfiaknál)

Gyakori: hányás, hasmenés, gyomortáji fájdalom

Nem gyakori: széklet-visszatartási képtelenség

Nem ismert: szájszárazság

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Gyakori: hyperhidrosis, bőrkütiés

Nem ismert: urticaria, angiooedema, seborrhoea

A csont és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:

Gyakori: ízületi fájdalom, izomspasmus, hátfájás

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek:

Gyakori: éjszakai ágybavizelés, vizeletinkontinencia

Nem ismert: gyakori vizelés / sürgető vizelési inger, nocturia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:

Gyakori: asthenia, fáradtság, részegségérzés, perifériás ödéma

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:

Gyakori: vérnyomás-emelkedés, testtömegcsökkenés

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények:

Gyakori: összeesés

Egyes mellékhatások leírása

Egyes betegeknél a cataplexia gyakrabban visszatérhet a nátrium-oxibát terápia abbahagyását követően, ez azonban a betegség normális variabilitásának következménye is lehet. Bár a klinikai vizsgálatok során a narcolepsiában/cataplexiában szenvedő betegeknél terápiás dózisokban alkalmazott nátrium-oxibát-kezeléssel kapcsolatban nyert tapasztalatok nem utalnak nyilvánvaló, az elvonási szindrómára utaló bizonyítékokra, ritkán az alábbi mellékhatásokat figyelték meg a GHB kezelés abbahagyását követően: álmatlanság, fejfájás, szorongás, szédülés, alvászavar, aluszékonyság, hallucináció és pszichotikus zavarok.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők körében a nátrium-oxibát hatásosságát és biztonságosságát kataplexiás tünetekkel járó narkolepszia kezelésében egy II./III. fázisú, kettős vak, placebokontrollos, randomizált megvonásos, multicentrikus vizsgálatban állapították meg.

Egy gyermekek és serdülők körében végzett vizsgálatban a leggyakrabban jelentett, a vizsgálati készítménnyel összefüggő sürgős kezelést igénylő mellékhatások (TEAE-k) az enuresis (18,3%), a hányinger (12,5%), a hányás (8,7%), a testtömegcsökkenés (8,7%), az étvágycsökkenés (6,7%), a fejfájás (5,8%) és a szédülés (5,8%) voltak. Öngyilkossági gondolatokat (1%) és akut pszichózist (1%) is jelentettek a nemkívánatos gyógyszerreakciók között (lásd 4.4. pont és 5. pont).

Néhány 7 és <18 év közötti gyermek és serdülő esetében a forgalomba hozatal utáni monitorozás kimutatta, hogy a nátrium-oxibát alkalmazását rendellenes viselkedés, agresszió és hangulatváltozás miatt állították le.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A nátrium-oxibát túladagolásának jeleivel és tüneteivel kapcsolatban csak kevés információ áll rendelkezésre. A legtöbb adat a GHB tiltott alkalmazásából származik. A nátrium-oxibát a GHB nátriumsója. Az elvonási szindrómával kapcsolatos tünetek a terápiás tartományon kívül eső dózisoknál fordultak elő.

Tünetek

A betegeknek különböző fokú tudatzavart figyeltek meg, amely gyorsan váltakozhat egy zavartsággal, izgatottsággal járó, támadó magatartással és ataxiával jellemezhető állapot és a coma között. Hányás (még tudatzavar mellett is), erős izzadás, fejfájás és a pszichomotoros funkciók zavara fordulhat elő. Homályos látásról is beszámoltak. Magasabb dózisoknál egyre fokozódó mélységű comát, illetve acidosist észleltek. Myoclonus és tónusos-clonusos görcsök fellépéséről is beszámoltak. Bizonyos esetekben a légvételek gyakoriságának és mélységének rendellenességeit és életveszélyes légzésdepressziót észleltek, ami intubálást és mesterséges lélegeztetést tett szükségessé. Előfordult Cheyne-Stokes légzés és apnoe is. Az eszméletlenséget bradycardia és hypothermia kísérheti, emellett az izomtónus csökkenése is előfordulhat, az ínreflexek megtartottsága mellett. A bradycardia az intravénás atropin adás következtében alakul ki. NaCl infúzióval történő egyidejű alkalmazásakor metabolikus alkalosissal járó hypernatraemiás eseményeket jelentettek.

Kezelés

Gyomormosás végzése ajánlott, amennyiben egyéb gyógyszer fogyasztásának gyanúja fennáll. Mivel hányás tudatzavar mellett is felléphet, a megfelelő (bal oldalfekvő) testhelyzet biztosítása és a légutak védelme intubálással indokolt lehet. Bár a mély comában lévő betegeknek a garatreflex hiányozhat, még az eszméletlen beteg is védekezhet az intubálással szemben, ezért az intubálást lehetőleg gyorsan kell elvégezni (nyugtatók alkalmazása nélkül).

Flumazenil várhatóan nem gátolja a nátrium-oxibát központi idegrendszeri depresszáns hatását. Megfelelő bizonyítékok hiányában a naloxon nem javasolható GHB-túladagolás kezelésére. A hemodialízis és egyéb extracorporalis gyógyszer detoxikáló eljárás alkalmazását nátrium-oxibát túladagolásban nem vizsgálták, viszont jelentették olyan esetekben, ahol az acidosist GHB-túladagolás okozta. Tekintettel azonban a nátrium-oxibát gyors metabolizmusára, lehet, hogy ezek a módszerek nem indokoltak.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb központi idegrendszeri gyógyszerek. ATC-kód: N07XX04

A nátrium-oxibát központi idegrendszeri depresszáns gyógyszer, mely csökkenti a nappali fokozott aluszékonytságot és a cataplexiát narcolepsiában szenvedő betegeknek, és úgy módosítja az alvási struktúrát, hogy csökkenti a széttöredezett éjszakai alvást. A nátrium-oxibát cataplexiára gyakorolt hatásának pontos mechanizmusa nem ismert, de a nátrium-oxibát valószínűleg oly módon fejti ki hatását, hogy elősegíti a lassú (delta) hullámú alvást, és helyreállítja az éjszakai alvást. Az éjszakai alvás előtt alkalmazott nátrium-oxibát meghosszabbítja a 3-as és 4-es alvási stádiumot és az alvási latenciát, miközben csökkenti az alvás alatt fellépő REM periódusok gyakoriságát (SOREMP - Sleep Onset REM Periods). Szerepet játszhatnak egyéb, eddig még nem tisztázott mechanizmusok is. A klinikai vizsgálati adatbázis szerint a betegek több, mint 80%-a továbbra is szedett egyidejűleg valamilyen stimuláns szert.

Felnőttek

A nátrium-oxibát narcolepsiás tünetek kezelésében kifejtett hatásosságát 4 multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálatban bizonyították (1., 2., 3. és 4. vizsgálat) cataplexiával járó narcolepsiában szenvedő betegeknek, a 2. vizsgálat kivételével, ahol

a cataplexia nem volt feltétele a beválasztásnak. Valamennyi vizsgálatban engedélyezték stimulánsok egyidejű alkalmazását (a 2. vizsgálat aktív kezelési fázisa kivételével); az antidepresszánsokat a 2. vizsgálat kivételével valamennyi vizsgálatban elvonták az aktív kezelés megkezdése előtt. Minden egyes vizsgálatban két egyenlő részre elosztva alkalmazták a napi dózist. Az első dózist minden este lefekvéskor, a másodikat pedig 2,5-4 órával később vették be a betegek.

2. táblázat – A narcolepsia kezelésére nátrium-oxibátot alkalmazó klinikai vizsgálatok összefoglalása

| Vizsgálat | Elsődleges hatékonyság | N= | Másodlagos hatékonyság | Időtartam | Aktív kezelés és dózis (g/nap) |
|--------------|------------------------|-----|---|-----------|--|
| 1. vizsgálat | EDS (ESS); CGIc | 246 | MWT/Alvási struktúra/Cataplexia/Naps/FOSQ | 8 hét | Nátrium-oxibát 4,5–9 |
| 2. vizsgálat | EDS (MWT) | 231 | Alvási struktúra/ESS/CGIc/Naps | 8 hét | Nátrium-oxibát 6–9 Modafinil 200-600 mg |
| 3. vizsgálat | Cataplexia | 136 | EDS (ESS)/CGIc/Naps | 4 hét | Nátrium-oxibát 3–9 |
| 4. vizsgálat | Cataplexia | 55 | Nincs | 4 hét | Nátrium-oxibát 3–9 |

EDS – Excessive daytime sleepiness – nappali fokozott aluszékonyság; ESS – Epworth Sleepiness Scale – Epworth alvási skála; MWT – Maintenance of Wakefulness Test – ébrenmaradási készség teszt; Naps – Number of inadvertent daytime naps – váratlan nappali alvásattakok száma; CGIc – Clinical Global Impression of Change – a változás globális klinikai megítélése; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire – az alvási kérdőív funkcionális eredményei

Az 1. vizsgálatba 246 narcolepsiás beteget vontak be, és egyhetes felfelé titrálási periódust alkalmaztak. A hatékonyság elsődleges paraméterei az ESS-sel (Epworth alvási skálával) mért nappali fokozott aluszékonyság változásai, valamint a betegek narcolepsiás tünetei összesített súlyosságának változásai voltak, mely utóbbit a vizsgáló értékelte a változás globális klinikai megítélésére szolgáló CGIc skála segítségével.

3. táblázat – Az ESS összefoglalása az 1. vizsgálatban

| Epworth alvási skála (ESS; tartomány: 0-24) | | | | |
|---|------------------|---------|---|--|
| Dóziscsoport [g/nap (n)] | Kiindulási érték | Végpont | Medián eltérés a kiindulási értékhez képest | Eltérés a kiindulási értéktől a placebóval összehasonlítva (p-érték) |
| 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 |

4. táblázat – A CGI-c összefoglalása az 1. vizsgálatban

| A változás globális klinikai megítélése (CGI-c) | | |
|---|------------------------|--|
| Dóziscsoport [g/nap (n)] | Reagáló betegek* N (%) | Eltérés a kiindulási értéktől a placebóval összehasonlítva (p-érték) |
| | | |

| | | |
|--------------|-----------|-------------------|
| 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 |

* A CGI-c adatokat a kezelésre reagáló betegek előzetes definiálásával elemezték, reagáló betegeknek azokat tekintették, akik nagyon nagy mértékben vagy nagy mértékben javultak.

A 2. vizsgálatban a szájon át alkalmazott nátrium-oxibát, a modafinil és a nátrium-oxibát + modafinil hatásait hasonlították össze placebóval, a narcolepsiában fellépő nappali aluszékonyság kezelése esetén. A nyolchetes kettős vak periódusban a betegek a számukra korábban megállapított dózisban kapták a modafinilt, illetve az ennek megfelelő placebót. A nátrium-oxibát-, illetve az ekvivalens placebo dózis az első 4 hét során 6 g/nap volt, amit 9 g/napra emeltek a további 4 hétre. Az elsődleges hatékonysági paraméter az MWT-ben adott objektív válasszal mért nappali fokozott aluszékonyság volt.

5. táblázat - Az MWT összefoglalása a 2. vizsgálatban

| 2. VIZSGÁLAT | | | | |
|---------------------------------|------------------|---------|--|--------------------------------------|
| Dóziscsoport | Kiindulási érték | Végpont | Átlagos eltérés a kiindulási értékhez képest | Végpont a placebóval összehasonlítva |
| Placebo (56) | 9,9 | 6,9 | -2,7 | - |
| Nátrium-oxibát (55) | 11,5 | 11,3 | 0,16 | <0,001 |
| Modafinil (63) | 10,5 | 9,8 | -0,6 | 0,004 |
| Nátrium-oxibát + Modafinil (57) | 10,4 | 12,7 | 2,3 | <0,001 |

A 3. vizsgálatba 136 – közepes vagy súlyos cataplexiával járó – narcolepsiás beteget vontak be a vizsgálat kezdetén (a cataplexiás rohamok hetenkénti medián értéke 21 volt). Az elsődleges hatékonysági paraméter ebben a vizsgálatban a cataplexiás rohamok gyakorisága volt.

6. táblázat – A 3. vizsgálat eredményeinek összefoglalása

| Dózis | Vizsgálati alanyok száma | Cataplexiás rohamok | | |
|--------------|--------------------------|---------------------------|---|--|
| | | Kiindulási érték | Medián eltérés a kiindulási értékhez képest | Eltérés a kiindulási értéktől a placebóval összehasonlítva (p-érték) |
| 3. vizsgálat | | Rohamok medián értéke/hét | | |
| Placebo | 33 | 20,5 | -4 | - |
| 3,0 g/nap | 33 | 20,0 | -7 | 0,5235 |
| 6,0 g/nap | 31 | 23,0 | -10 | 0,0529 |
| 9,0 g/nap | 33 | 23,5 | -16 | 0,0008 |

A 4. vizsgálatba 55 olyan narcolepsiás beteget vontak be, akik 7-44 hónapon keresztül nyílt nátrium-oxibát kezelésben részesültek. A betegeket randomizálással sorolták a korábbi, stabil dózisú nátrium-oxibáttal végzett további kezelési, illetve a placebo csoportba. A 4. vizsgálatot kifejezetten arra tervezték, hogy megállapítsák a nátrium-oxibát hosszú távú alkalmazásának tartós hatékonyságát. Az elsődleges hatékonysági paraméter ebben a vizsgálatban a cataplexiás rohamok gyakorisága volt.

7. táblázat – A 4. vizsgálat eredményeinek összefoglalása

| Kezelési csoport | Vizsgálati alanyok száma | Cataplexiás rohamok | | |
|---------------------------|--------------------------|---------------------|---|--|
| | | Kiindulási érték | Medián eltérés a kiindulási értékhez képest | Eltérés a kiindulási értéktől a placebóval összehasonlítva (p-érték) |
| 4. vizsgálat | | | | |
| Rohamok medián értéke/hét | | | | |
| Placebo | 29 | 4,0 | 21,0 | - |
| Nátrium-oxibát | 26 | 1,9 | 0 | p <0,001 |

A 4. vizsgálatban számszerűen hasonló eredményeket kaptak a 6-9 g/nap dózissal kezelt betegek esetében, a 6 g/nap dózisonál kisebb dózisokkal kezelt betegeknél azonban nem észleltek hatást.

Gyermekek és serdülők

A nátrium-oxibát hatásosságát kataplexiával járó narkolepsziában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy kettős vak, placebokontrollos, randomizált megvonásos, multicentrikus vizsgálatban állapították meg.

Ez a vizsgálat a nátrium-oxibát klinikai hatásosságát mutatta ki a narkolepsziában szenvedő gyermekgyógyászati alanyok kataplexiájának és túlzott nappali aluszékonyosságának (EDS) kezelésében.

63 beteget randomizáltak a hatásossági populációba, ahol a vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a heti kataplexiás rohamok számának változása volt a stabil dózisu időszak utolsó két hete és a kettős vak időszak között.

A kettős vak időszakban a heti kataplexiás rohamok számának medián (Q1, Q3) változása a kiinduláshoz képest (azaz a stabil dózisu időszak utolsó 2 hetében) 12,71 (3,44; 19,77) volt a placebóra randomizált betegeknél és 0,27 (-1,00; 2,50) a nátrium-oxibátra randomizált betegeknél.

8. táblázat: A 13-005-ös vizsgálat kimenetelének összefoglalása gyermekeknél és serdülőknél

| Kezelési csoport | Betegek száma | Kataplexiás rohamok heti száma (medián) | | |
|------------------|---------------|--|--------------------|--------------------------------|
| | | Kiindulás (azaz a stabil dózisu időszak utolsó 2 hete) | Kettős vak időszak | Változás a kiinduláshoz képest |
| Placebo | 32 | 4,67 | 21,25 | 12,71 |
| Nátrium-oxibát | 31 | 3,50 | 3,77 | 0,27 |
| p-érték | | | | <0,0001 |

Amikor az elsődleges végpont tekintetében korcsoportonkénti (7–11 év és 12–17 év) alcsoportelemzést végeztek, hasonló eredményeket figyeltek meg. A kettős vak kezelési időszakban a 7–11 éves vizsgálati alanyok között a heti kataplexiás rohamok számának medián (Q1, Q3) változása a kiinduláshoz képest 18,32 (7,58; 35,75) volt a placebóra randomizált vizsgálati alanyoknál, és 0,13 (-1,15; 2,05) a nátrium-oxibátra randomizált vizsgálati alanyoknál ($p < 0,0001$). A kettős vak kezelési időszakban a 12–17 éves vizsgálati alanyok között a heti kataplexiás rohamok számának medián (Q1, Q3) változása a kiinduláshoz képest 9,39 (1,08; 16,12) volt a placebóra randomizált vizsgálati alanyoknál, és 0,58 (-0,88; 2,58) a nátrium-oxibátra randomizált vizsgálati alanyoknál ($p=0,0044$).

A kettős vak kezelési időszakban a másodlagos végpont (az ESS pontszámok változása) mediánja (Q1, Q3) a kiinduláshoz képest (amely a 3. vizitkor történt – a stabil dózisú időszak végén) az Epworth gyermekek és serdülők számára kidolgozott álmosági skála (ESS-CHAD) pontszámában 3,0 (1,0; 5,0) volt a placebo-ra randomizált és 0,0 (-1,0; 2,0) volt a nátrium-oxibátra randomizált alanyok esetében. A kezelések közötti besorolási változás összehasonlítása a kiinduláshoz képest statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,0004$), amikor ANCOVA modellezéssel elemezték, amely a kezelést faktorként, a kiindulási besorolási értéket pedig kovariánsként értékelte. A placebo-ra randomizált vizsgálati alanyoknál átlagosan magasabb ESS- (CHAD) pontszám volt tapasztalható a kiinduláskor a nátrium-oxibátot kapókhoz képest.

9. táblázat: ESS (CHAD) pontszám összegzése a kettős vak kezelési időszakban (hatásossági populáció)

| Kezelési csoport | Betegek száma | Változás az ESS (CHAD) pontszámában (medián) | | |
|------------------|---------------|---|---|--------------------------------|
| | | Kiindulás (3. vizit – a stabil dózisú időszak vége) | Kettős vak kezelési időszak vége (4. vizit) | Változás a kiinduláshoz képest |
| Placebo | 32 | 11,0 | 12,0 | 3,0 |
| Nátrium-oxibát | 31 | 8,0 | 9,0 | 0,0 |
| p-érték | | | | 0,0004 |

Rövidítések: ESS (CHAD) = Epworth álmosági skála gyermekek és serdülők számára

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A nátrium-oxibát gyorsan és majdnem teljes mértékben felszívódik orális alkalmazást követően; felszívódását késlelteti és csökkenti a magas zsírtartalmú étel fogyasztása. Kiválasztása főként metabolizmus útján történik, 0,5–1 óras felezési idő mellett. A szer farmakokinetikája nem-lineáris: a plazma koncentráció/idő görbe alatti terület (AUC) 3,8-szorosára nő a dózis 4,5 g-ról 9 g-ra, tehát duplájára történő emelésekor. Az ismételt adagolás nem változtatja meg a farmakokinetikát.

Felszívódás:

A nátrium-oxibát gyorsan felszívódik orális alkalmazást követően, abszolút biohasznosíthatósága kb. 88%-os. Két egyenlő részre elosztott, 4 óras eltéréssel beadott, napi 9 g-os dózis alkalmazását követően mért átlagos plazma csúcskoncentrációk (1. és 2. csúcs) értéke 78, illetve 142 mikrogramm/ml volt. A plazma csúcskoncentráció eléréséig mért átlagos időtartam (t_{max}) a nyolc farmakokinetikai vizsgálatban 0,5 és 2 óra között változott. Szájon át történő alkalmazást követően a nátrium-oxibát plazmaszintjei az arányosnál nagyobb mértékben nőnek a dózis emelésével. A 4,5 g-nál magasabb egyszeri dózisokat nem vizsgálták. Zsírdús étkezés után közvetlenül beadott nátrium-oxibát esetében késleltetett felszívódást (az átlagos t_{max} 0,75 órától 2,0 órára történő növekedését) és a plazma csúcskoncentráció (C_{max}) átlagosan 58%-os, valamint a szisztémás expozíció (AUC) 37%-os csökkenését tapasztalták.

Eloszlás:

A nátrium-oxibát hidrophil vegyület, látszólagos megoszlási térfogata 190-384 ml/ttkg. 3-300 mikrogramm/ml-es nátrium-oxibát koncentrációk esetében kevesebb mint 1%-a kötődik a plazmafahéjához.

Biotranszformáció:

Állatkísérletek szerint a nátrium-oxibát elsősorban metabolizmus útján választódik ki a szervezetből, melynek során széndioxid és víz képződik a trikarboxilsav- (Krebs) ciklus során, másodlagosan pedig béta-oxidáció útján. Az elsődleges mechanizmusban egy, a citoszól NADP⁺-hez kötődő enzim, a GHB-dehidrogenáz játszik szerepet, amely katalizálja a nátrium-oxibát szukcinil-szemialdehidé

történő átalakulását, amely azután biotranszformációval szukcinilsavvá alakul, a szukcinil-szemialdehyd-dehidrogenáz enzim hatására. A szukcinilsav belép a Krebs-ciklusba, ahol széndioxiddá és vízzé metabolizálódik. Egy második mitochondriális oxidoreduktáz enzim, a transzhydrogenáz szintén katalizálja a szukcinil-szemialdehyddé történő átalakulást, alfa-ketoglutarát jelenlétében. A biotranszformáció egy másik útja a béta-oxidáció, a 3,4-dihidroxi-butirát acetyl-CoA-vá történő átalakulása révén, amely szintén belép a citromsav-ciklusba, ahol végül széndioxid és víz képződik. Nem azonosítottak aktív metabolitokat.

Humán „pooled” máj mikroszomákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a nátrium-oxibát nem gátolja szignifikáns mértékben a következő humán izoenzimek aktivitását: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, illetve CYP3A, 3 mM (378 µg/ml) koncentrációig. Ezek a szintek lényegesen magasabbak, mint a terápiás dózisok alkalmazásával elért koncentrációk.

Elimináció:

A nátrium-oxibát kiválasztása csaknem teljes egészében széndioxiddá való biotranszformációval történik, ami azután kilégzéssel távozik a szervezetből. Átlagosan a változatlan gyógyszernek csak kevesebb, mint 5%-a jelenik meg az emberi vizeletben, 6-8 órával az adagolást követően. A széklettel történő kiválasztás elhanyagolható mértékű.

Különleges betegcsoportok

Idősek: Korlátozott számú 65 évesnél idősebb beteg esetében a nátrium-oxibát farmakokinetikája nem különbözött a 65 évesnél fiatalabb betegektől.

Gyermekek és serdülők

A nátrium-oxibát fő farmakokinetikai jellemzői gyermekeknél és serdülőknél ugyanazok, mint amelyeket a felnőtteknél végzett nátrium-oxibát farmakokinetikai vizsgálatokban jelentettek

Az azonos mg/ttkg dózist kapó gyermekek és serdülők, illetve felnőttek plazmakoncentráció-idő profilja hasonló. (lásd 4.2. pont)

Vesekárosodás: Mivel a vese nem játszik lényeges szerepet a nátrium-oxibát kiválasztásában, nem végeztek farmakokinetikai vizsgálatot veseműködési zavarban szenvedő betegeken; a vesefunkció valószínűleg nem befolyásolja a nátrium-oxibát farmakokinetikáját.

Májkárosodás: A nátrium-oxibát szignifikáns mértékben metabolizálódik, mielőtt a szisztémás keringésbe kerülne ("first-pass" metabolizmus a májban). Egyetlen 25 mg/ttkg-os orális dózis bevitelét követően az AUC értékek megkétszereződnek cirrhosisban szenvedő betegek esetében, és a szer orális clearance-e az egészséges felnőttekre jellemző 9,1-ről 4,5, illetve 4,1 ml/perc/ttkg értékre csökken "A" súlyossági fokú (ascites nélküli), illetve "C" súlyossági fokú (ascitesszel járó) cirrhosisban szenvedő betegeknél. Az eliminációs felezési idő szignifikánsan nagyobb volt a "C" és az "A" súlyossági fokú cirrhosisos betegeknél, mint a kontroll személyeknél (az átlagos $t_{1/2}$ értéke 59, illetve 32 volt, a 22 perccel szemben). Minden májkárosodásban szenvedő betegnél a felére kell csökkenteni a nátrium-oxibát kezdő dózisát, és a dózisémelésekre adott válaszreakciót gondosan monitorozni kell (lásd 4.2 pont).

Rassz

A rassz hatását a nátrium-oxibát metabolizmusára nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nátrium-oxibát ismételt adása patkányoknak (90 napig és 26 hétig) és kutyáknak (52 hétig) nem eredményezett szignifikáns változásokat a klinikai kémiai laboreredményekben, illetve a makro- és mikropatológiai leletekben. A kezeléssel kapcsolatos klinikai tünetek főként a szedatív hatással, a csökkent táplálékfelvétellel és csak másodsorban a testtömegváltozással, testtömeg-gyarapodással és a szervek súlyának változásaival álltak összefüggésben. Az expozíció mértéke a NOEL-nek megfelelő

szinten patkány és kutya esetében alacsonyabb volt (~50 %), mint embernél. Az elvégzett *in vitro* és *in vivo* tesztek alapján a nátrium-oxibát nem bizonyult mutagén, illetve clastogén hatásúnak.

A gamma-butirolakton (GBL), a GHB "prodrug"-ja – az embernél várható expozíciós szinthez hasonló (1,21-1,64-szoros) expozíció mellett vizsgálva – az NTP (National Toxicology Program) osztályozása szerint patkányokban nem karcinogén, egérben azonban felmerült a karcinogenitás gyanúja, mivel enyhén emelkedett a phaeochromocytoma előfordulási gyakorisága, melyet nehezen lehetett értelmezni a nagy dózissal kezelt csoportban észlelt magas mortalitási arány miatt. Egy patkányokban végzett karcinogenitási vizsgálatban nem tapasztalták az oxibát adásával összefüggésbe hozható tumorok előfordulását.

A GHB patkányban nem befolyásolta a párzást, az általános fertilitást, illetve a sperma paramétereit, és nem okozott embrio-foetalis toxicitást sem, 1000 mg/ttkg/nap GHB-nek megfelelő expozíciós szint mellett (ez a humán expozíció 1,64-szorosának felel meg, nem-vevhes állatra számolva). A perinatalis mortalitás emelkedett, a kölykök átlagos testtömege pedig csökkent a lactatiós időszakban, a nagy dózissal kezelt F₁ állatok esetében. Nem találtak összefüggést a fejlődésre gyakorolt, fent említett hatások és az anyai toxicitás között. Nyulakban enyhe foetotoxicitást figyeltek meg.

Egy 10 hetes ismételt dózisu toxicitási vizsgálatban, amelyet a születésük utáni 21. és 90. nap között kezelt fiatal patkányoknál végeztek, a nátrium-oxibát nemkívánatos hatásokat okozott, beleértve az állatok elhullását a kezelés első hetében, amikor az állatok 21–27 naposak voltak, ami gyermekek esetében körülbelül 3–4 éves életkornak felel meg. Az akut toxicitás gyermeknél és serdülőknél a vártnál alacsonyabb expozícióknál jelentkezett, és az állatok elhullását a nátrium-oxibáttal összefüggő klinikai jelek (bradypnoe, mély légzés, csökkent aktivitás, koordinálatlan járás, csökkent korrigálási reflex) előzték meg, összhangban a várt farmakológiai tulajdonságokkal. Ennek a viszonylag erősebb toxicitásnak az oka a kezelés első hetében nem teljesen tisztázott. Elképzelhető, hogy ez ahhoz a tényhez köthető, hogy a fiatal állatoknál magasabb szisztémás expozíció mutatkozik, mint az idősebb, de szintén kölyök patkányoknál. A kölykök nátrium-oxibáttal szembeni nagyobb érzékenysége is lehet az oka az idősebb, de szintén kölyök és a felnőtt patkányokhoz képest, és/vagy a tolerancia kifejlődése. A felnőttekhez hasonlóan csökkent testtömeget és ételfogyasztást is megfigyeltek, további légzési jelekkel (mély és lassú légzés). A nátrium-oxibát nem okozott nemkívánatos hatásokat a növekedésre és a fejlődésre nézve, egészen a gyermekeknel és serdülőknél ajánlott maximális dózissal várható expozíció 2–4-szereséig terjedő expozíciós szintekig (200 mg/ttkg/nap olyan gyermekeknel és serdülőknél, akiknek testtömege 45 kg-nál kisebb vagy 9 g/nap \geq 45 kg testtömegű gyermekeknel és serdülőknél).

A gyógyszerek megkülönböztető jellemzőit tanulmányozó vizsgálatok szerint a GHB egy olyan egyedülálló, megkülönböztető hatást fejt ki, mely bizonyos tekintetben hasonlít az alkohol, a morfin és egyes GABA-mimetikus szerek hatásához. A patkányokon, egereken és majmokon végzett önadagolási vizsgálatok ellentmondó eredményekhez vezettek, a GHB-val szembeni toleranciát, valamint az alkohol és a baklofen iránti kereszt-toleranciát azonban egyértelműen igazolták rágcsálókban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

tisztított víz
almasav a pH beállítására
nátrium-hidroxid a pH beállítására

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

Az első felbontást követően: 90 nap

Az adagoló pohárban történt hígítást követően, a készítményt 24 órán belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszköz a használathoz

180 ml oldat egy 240 ml-es, borostyánsárga, ovális polietilén palackban, műanyag/fólia fedőréteggel ellátva, és belső pozdorja réteggel bélelt HDPE/polipropilén gyermekbiztonsági zárókupakkal lezárva.

Minden egyes doboz egy palackot, egy, a palackba benyomható csatlakozó elemet, egy beosztással ellátott mérőeszközt (polipropilén fecskendőt), két polipropilén adagoló poharat és két csavaros HDPE gyermekbiztonsági záróelemet.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/05/312/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 13.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. szeptember 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉL EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉL EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos Gyógyszerbiztonsági Jelentések

A forgalombahozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilancia tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalombahozatali engedély jogosultja egy olyan oktatási programot dolgoz ki a Xyremmel kapcsolatban, amely biztosítja, hogy a Xyremet felírni szándékozó orvosok ismerjék a Xyrem adagolását és a fontos kockázatokat. Ez az átfogó program a következő öt elemből áll:

- „Ellenőrző lista egészségügyi szakembereknek” (azaz a kezelés indításakor, majd a további viziteken alkalmazandó nyomtatványok): az orvosok emlékeztetése a következőkre:
 - a. ellenőrizték az alkalmazási előírás szerint az ellenjavallatokat, a figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket, különösen tekintettel arra, hogy a Xyrem központi

idegrendszeri- és légzésdepressziót okozhat, továbbá, hogy az alkohol fokozhatja a központi idegrendszeri depresszáns hatást, és hogy a Xyrem abúzuspotenciállal rendelkezik.

b. Gyermek és serdülő esetében: testmagasság, testtömeg, tanulás, szociális és pszichés viselkedés

- „Gyakori kérdések” a betegek számára (átadandó a betegnek): annak érdekében, hogy a betegek választ kapjanak néhány olyan kérdésükre, amelyek a Xyrem alkalmazásával kapcsolatban felvetődhetnek.
- Útmutató a beteg számára a nátrium-oxibát alkalmazásáról (átadandó a betegnek): a betegek tájékoztatására a Xyrem alkalmazásával kapcsolatban.
- Xyrem útmutató gyermekeknek és serdülőknek, valamint gondozóik számára, mely információval szolgál a nátrium-oxibát biztonságos alkalmazásáról és kezeléséről.
- „Figyelmeztető betegkártya” (átadandó a betegnek): a betegek, a gondozók és az orvosok emlékeztetésére a Xyrem alkalmazásával kapcsolatos, fontos gyógyszerbiztonsági információkra.

A forgalombahozatali engedély jogosultja egy olyan, ellenőrzött szétosztási programot dolgozott ki, amely szigorítja a Xyremmel kapcsolatban már meglévő szabályozást annak érdekében, hogy biztosítsa a narcolepsiában szenvedő betegek célcsoportjának elérését, és ugyanakkor minimalizálja a Xyrem azon kockázatát, amit a gyógyszerrel visszaélők idéznek elő.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ- ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz és palack

1. A GYÓGYSZER NEVE

Xyrem 500 mg/ml belsőleges oldat
nátrium-oxibát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az oldat 500 mg nátrium-oxibátot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Magas nátriumtartalom – további információért olvassa el a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

180 ml belsőleges oldat/palack

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A gyógyszert az első kinyitás után 90 napon belül fel kell használni.
Az adagolópotharakban történt hígítást követően a készítményt 24 órán belül fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/312/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.: {szám}

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Xyrem 500 mg/ml (csak a dobozra vonatkozik)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Xyrem 500 mg/ml belsőleges oldat nátrium-oxibát

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xyrem, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xyrem alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Xyremet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xyremet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Xyrem, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Xyrem nátrium-oxibát hatóanyagot tartalmaz, A Xyrem oly módon fejt ki hatását, hogy helyreállítja az éjszakai alvást, pontos hatásmechanizmusa azonban még nem ismert.

A Xyrem kataplexiával járó narkolepszia kezelésére szolgál felnőtteknél, serdülőknél és 7 évesnél idősebb gyermekeknél.

A narkolepszia olyan alvászavar, amely a normális körülmények között ébren töltött órák alatt jelentkező alvásrohamokkal, valamint kataplexiával, alvási bénulással, hallucinációkkal és elégtelen alvással járhat. A kataplexia hirtelen fellépő izomgyengeség, illetve bénulás, mely nem jár eszméletvesztéssel, és valamilyen váratlan érzelmi reakció – például düh, félelem, öröm, nevetés vagy meglepetés – hatására lép fel.

2. Tudnivalók a Xyrem alkalmazása előtt

Ne szedje a Xyremet

- ha allergiás a nátrium-oxibátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha szukcinil-szemialdehid-dehidrogenáz-hiányban (egy ritka anyagcserezavarban) szenved;
- ha Ön major depresszióban szenved;
- ha Önt jelenleg opioid vagy barbiturát tartalmú gyógyszerekkel kezelik.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xyrem alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

- ha légzési rendellenességben vagy tüdőbetegségben szenved (és különösen, ha túlsúlyos), mivel a Xyrem légzési nehézséget okozhat;
- ha depresszióban szenved vagy szenvedett korábban; öngyilkossági gondolatok, szorongás, pszichózis (mentális rendellenesség, amely hallucinációkat, összefüggéstelen beszédet vagy rendezetlen és izgatott viselkedést is magában foglalhat) vagy bipoláris rendellenesség esetén;
- ha szívelégtelensége, magas vérnyomása, máj- vagy vesebetegsége van, ami miatt a szer adagjának módosítása szükséges lehet;
- ha az Ön esetében történt korábban gyógyszerrel való visszaélés;

- ha epilepsiában szenved, mivel a Xyrem szedése nem ajánlott ebben a betegségben;
- ha porfíriában (egy ritka anyagcserezavarban) szenved.

Ha a fentiek közül bármelyiket érvényesnek érzi saját magára, mondja ezt el kezelőorvosának, mielőtt szedni kezdi a Xyremet.

A Xyrem alkalmazásának időszakában azonnal mondja el kezelőorvosának, amennyiben ágybavizelést és vizelet- vagy székletvisszatartási képtelenséget, zavartságot, hallucinációkat, alvajárást vagy kóros gondolkodást észlel. Bár ezek a hatások ritkán jelentkeznek, ha mégis fellépnének, általában enyhe vagy mérsékelt súlyosságúak.

Amennyiben Ön idős, kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja állapotát, hogy megállapíthassa, vajon a Xyrem-kezelés a kívánt hatást váltja-e ki Önnél.

A Xyrem esetén jól ismert a gyógyszerrel való visszaélés lehetősége. A nátrium-oxibát tiltott alkalmazását követően előfordultak függőségi esetek.

Kezelőorvosa meg fogja kérdezni, előfordult-e Önnél valaha bármilyen gyógyszerrel való visszaélés a Xyrem szedésének elkezdése előtt és a gyógyszer alkalmazásának ideje alatt.

Gyermekek és serdülők

A Xyremet serdülők és 7 évesnél idősebb gyermekek szedhetik, ha testsúlyuk 15 kg felett van.

A Xyremet 7 évesnél fiatalabb vagy 15 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekek nem szedhetik.

Ha Ön gyermek vagy serdülő, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi a testsúlyát.

Miközben az orvos beállítja az adagot, amely több hetet is igénybe vehet, a szülőnek vagy a gondozónak gondosan ellenőriznie kell a gyermek légzését a nátrium-oxibát bevitelét követő első 2 órában, hogy felmérje, van-e bármilyen rendellenesség a légzésben, például rövid időkre történő légzésleállítás alvás közben, zajos légzés, valamint az ajkak és az arc kékes elszíneződése. Ha légzési rendellenességet észlelnek, orvosi segítséget kell kérni, és az orvost a lehető leghamarabb tájékoztatni kell. Ha az első adag után bármilyen rendellenességet észlelnek, akkor a második adagot nem szabad beadni. Ha nem figyeltek meg rendellenességet, a második adag beadható. A második adagot nem szabad az első adag bevétele után 2,5 óránál hamarabb vagy 4 óránál később beadni.

Ha már volt vagy jelenleg nyugtalanító érzése van, különösen akkor, ha nagyon szomorú vagy elvesztette az élet iránti érdeklődését, fontos, hogy erről tájékoztassa a kezelőorvosát vagy a gondozóját.

Egyéb gyógyszerek és a Xyrem

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Xyrem különösképpen nem alkalmazható egyidejűleg altatószerekkel és olyan gyógyszerekkel, amelyek csökkentik a központi idegrendszer működését. (A központi idegrendszer a test azon része, amelyhez az agy és a gerincvelő tartozik.)

Tájékoztatnia kell kezelőorvosát vagy gyógyszerészét akkor is, ha az alábbi típusú gyógyszerek bármelyikét szedi:

- a központi idegrendszer működését fokozó gyógyszerek;
- depresszió elleni gyógyszerek (antidepresszánsok);
- olyan gyógyszerek, amelyek lebontása hasonló módon történhet a szervezetben (pl. valproát, fenitoin vagy etoszuximid, amelyeket görcsök kezelésére használnak);
- topiramát (epilepszia kezelésére alkalmazzák).

Ha Ön valproátot szed, a Xyrem napi adagját módosítani kell Önnél (lásd 3. pont), mivel ez kölcsönhatások fellépéséhez vezethet a valproáttal.

A Xyrem egyidejű alkalmazása alkohollal

A Xyrem-kezelés alatt nem szabad alkoholt fogyasztania, mivel az fokozhatja a gyógyszer hatását.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Igen kevés nő szedett Xyremet terhessége valamely időszakában, és közülük néhánynak spontán vetélése volt. A Xyrem terhesség alatti szedésének kockázata nem ismert, ezért a Xyrem terhes nőknél, illetve terhességet tervező nőknél történő alkalmazása nem ajánlott.

A Xyremet szedő betegek nem szoptathatnak, mivel ismert, hogy a Xyrem bejut az anyatejbe. A Xyrem hatásának kitett anyák anyatejjel táplát csecsemőinek alvásmintájában változásokat észleltek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Xyrem befolyásolja Önt gépjárművezetés, illetve eszközök vagy gépek használata közben. Ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen nagy gépeket, és ne folytasson veszélyes vagy szellemi éberséget igénylő tevékenységet a Xyrem bevétele után legalább 6 órán keresztül. Amikor első ízben kezdi szedni a Xyremet, mindaddig, amíg kiderül, nem lesz-e álmos tőle másnap, legyen rendkívül óvatos gépjárművezetésekor, nagy gépek kezelésekor, illetve minden egyéb olyan tevékenység közben, ami veszélyes lehet, vagy teljes szellemi éberséget igényel.

Gyermekek és serdülők esetében felhívjuk a kezelőorvosok, a szülők vagy gondozók figyelmét arra, hogy a mentális éberséget, motoros koordinációt igénylő tevékenységek, vagy bármilyen fizikai kockázattal járó tevékenységek végzése előtti várakozási idő 6 óránál hosszabb lehet, az egyéni érzékenységtől függően.

A Xyrem nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 182,24 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz grammonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 9,11%-ának felnőtteknél. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha hosszabb ideig 2 g nátrium-oxibátot (Xyrem) vagy naponta több adagot szükséges alkalmazni, különösen akkor, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

3. Hogyan kell alkalmazni a Xyremet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Fontos, hogy a Xyrem-adagok előkészítésekor csak a dobozban található fecskendőket használja. A Xyrem fecskendő két különböző mérőskálával rendelkezik, az egyik skála hasznosabb lehet az Ön számára, mint a másik, attól függően, hogy orvosa milyen adagot írt fel. Az egyes skálák megtekintésével láthatja, hogy melyik segítségével tudja pontosan kimérni az Önnek előírt adagot.

Felnőttek – akik önmagában szedik a Xyremet

- Felnőttek esetében az ajánlott kezdő adag 4,5 g naponta, amit két külön, 2,25 g-os adagban kell bevenni.
- Kezelőorvosa legfeljebb napi 9 g-ra emelheti fokozatosan az Ön adagját, amit két külön, 4,5 g-os adagban kell bevenni.
- A Xyremet szájon át szedje esténként, két részletben:
 - Az első adagot lefekvéskor vegye be, a másodikat pedig legalább 2 és fél órával, de legfeljebb 4 órával később. Szükség lehet arra, hogy ébresztőóráját beállítsa a kívánt időpontra annak érdekében, hogy biztosan felébredjen, és bevegye a második adagot.

- Az étel csökkenti a szervezetből felszívódó Xyrem mennyiségét. Emiatt a Xyremet leghelyesebb egy meghatározott időpontban, 2–3 órával étkezés után bevenni.
- Lefekvés előtt készítse el mindkét adagot.
- Az elkészítést követő 24 órán belül használja fel az adagokat.

Legalább 15 kg testsúlyú és 7 éves vagy ennél idősebb gyermekek és serdülők – akik önmagában szedik a Xyremet

A legalább 15 kg testsúlyú és 7 évesnél idősebb betegek esetében az orvos a testsúly alapján számolja ki a megfelelő adagot.

A megfelelő adagot kezelőorvosa fogja kiszámítani. Ne lépje túl az Önnek előírt adagot.

Felnőttek - akik a Xyremet valproáttal együtt szedik

Ha Ön a Xyremmel együtt valproátot szed, kezelőorvosa módosítani fogja a Xyrem adagját.

- A Xyrem ajánlott kezdő adagja felnőtteknek, valproáttal egyidejű alkalmazás esetén napi 3,6 g, amelyet két külön, 1,8 g-os adagra elosztva kell bevenni.
- Az első adagot lefekvéskor, a második adagot pedig legalább 2 és fél órával, de legfeljebb 4 órával később vegye be.

Legalább 15 kg testsúlyú és 7 éves vagy ennél idősebb gyermekek és serdülők – akik a Xyremet valproáttal együtt szedik

Ha Ön a Xyremmel együtt valproátot szed, akkor a Xyrem adagját orvosa módosítani fogja.

Vese- vagy májproblémák

- Ha Önnek veseproblémái vannak, étrendi ajánlásként meg kell fontolnia a nátrium- (só-) bevitel csökkentését.
- Ha Önnek májproblémái vannak, a kezdő adagot a felére kell csökkenteni. Kezelőorvosa fokozatosan növelheti az Ön adagját.

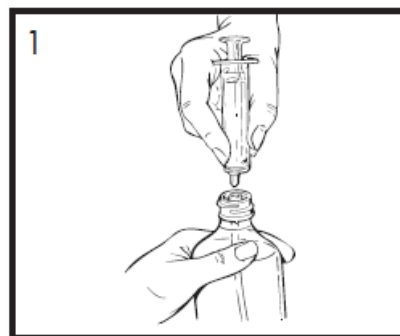
Tudnivalók a Xyrem hígításával kapcsolatban

Az alábbiakban ismertetjük a Xyrem elkészítésével kapcsolatos tudnivalókat. Kérjük, olvassa el figyelmesen ezeket, és kövesse az utasításokat lépésről lépésre. Ne engedje, hogy a Xyremet gyermekek készítsék el.

Az adagolás megkönnyítése érdekében a Xyrem doboza tartalmaz egy gyógyszeres palackot, egy beosztással ellátott adagoló fecskendőt (két különböző mérőskálával) és két adagolópotharat, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva.

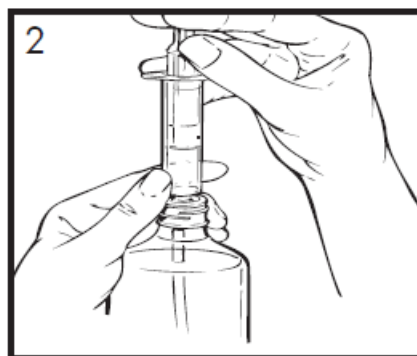
1. lépés

- Távolítsa el a palack kupakját oly módon, hogy lefelé nyomja, és az óramutató járásával ellentétes irányba (balra) elcsavarja.
- A kupak eltávolítása után állítsa a palackot függőleges helyzetben egy asztallapra.
- A palack tetején egy műanyaggal fedett fóliaréteg található, amelyet el kell távolítani a palack első használatakor.
- Miközben egyik kezével függőlegesen tartja a palackot, a másikkal helyezze be a palack nyakrészébe a csatlakozó elemet. Ezt csak a palack első kinyitásakor kell megtennie. Ezután a csatlakozó elemet a palackban hagyhatja, a további felhasználás céljából.



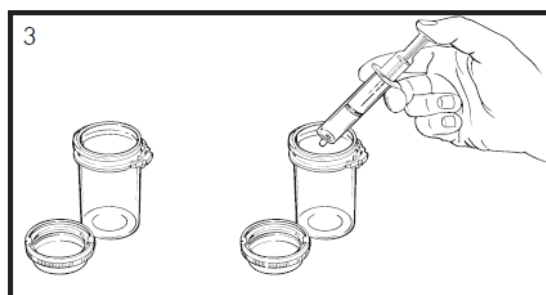
2. lépés

- Ezután szűrje bele a beosztással ellátott adagoló fecskendő hegyét a palack közepén lévő nyílásba, és erősen nyomja lefelé
- Miközben egyik kezével tartja a palackot és a fecskendőt, másik kezével húzza felfelé a dugattyút addig a jelzésig, amely megfelel az előírt adagnak. MEGJEGYZÉS: A gyógyszer csak akkor áramlik be a fecskendőbe, ha a palackot függőleges helyzetben tartja



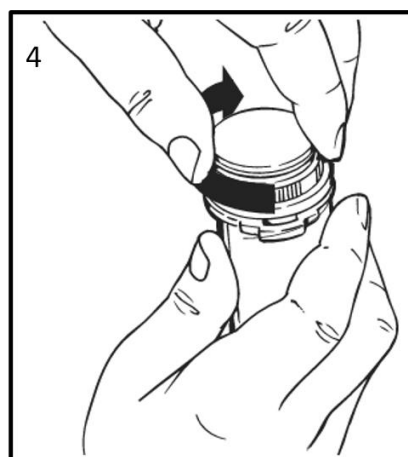
3. lépés

- Vegye ki a fecskendőt a palack közepén lévő nyílásból.
- Fecskendezze bele a gyógyszert az egyik adagoló pohárba, a dugattyú lefelé nyomásával. Ismétlje meg ezt a lépést a második adagoló pohárral is.
- Ezután öntsön mindkét adagoló pohárba körülbelül 60 ml vizet (60 ml kb. 4 evőkanálnyi mennyiségnek felel meg).



4. lépés

- Helyezze fel a kupakokat az adagoló poharakra, és csavarja el mindkét kupakot az óramutató járásával megegyező irányba (jobbra), kattanásig, így biztosítva a gyermekbiztonsági zárást (Figyelem: mivel az adagoló poharak kupakjai megfordíthatóak, csak a kattanási hang után biztos, hogy a kupak gyermekbiztonsági szempontból megfelelően záródott be).
- Öblítse ki a fecskendőt vízzel.



Mielőtt elaludna:

- A felnőtt betegek helyezték el a második adag gyógyszert az ágyuk közelében.
- A serdülő és a 7 éves vagy annál idősebb gyermekek szülője vagy gondozója ne hagyja a második adagot a gyermek ágya közelében vagy a gyermek számára könnyen elérhető helyen.
- Szükség lehet arra, hogy ébresztőóráját beállítsa annak érdekében, hogy felébredjen, és bevegye a második adagot, legalább 2 és fél órával, de legfeljebb 4 órával az első adag bevétele után.

Majd:

- Vegye le az első adagoló pohár tetejét oly módon, hogy a gyermekbiztonsági zárukupakot lefelé nyomja, és az óramutató járásával ellentétes irányba (balra) elcsavarja.
- Ágyában ülve igya meg az első adagot teljes egészében, zárja le az adagoló poharat, és azonnal fekdődjön le. Azoknál a gyermekeknél, akik 8 óránál hosszabb, de 12 óránál rövidebb ideig alszanak, az első adag beadható, amikor a gyermek már 1-2 órát aludt.

Amikor legalább 2 és fél óra, de legfeljebb 4 óra múlva felébred vagy felébreszti a gyermeket, vegye le a második adagoló pohár tetejét. Ágyában ülve igya meg a második adagot teljes egészében, közvetlenül azelőtt, hogy visszafeküdne, és folytatná az alvást. Zárja le a második adagoló poharat.

Ha úgy érzi, hogy a Xyrem hatása túlságosan erős vagy túlságosan gyenge, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha az előírtnál több Xyremet vett be

A Xyrem túladagolásának tünetei a következők lehetnek: izgatottság, zavartság, mozgászavar, légzési rendellenesség, homályos látás, nagyfokú izzadás, fejfájás, hányás, kómához vezető tudatzavar és görcsrohamok, túlzott szomjúság, izomgörcsök és gyengeség. Ha az előírtnál több Xyremet vett be, vagy véletlenül vette be a gyógyszert, azonnal hívjon orvost vagy mentőt, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. Vigye magával a címkével ellátott gyógyszeres palackot, még abban az esetben is, ha üres.

Ha elfelejtette bevenni a Xyremet

Ha elfelejtette bevenni az első adagot, pótolja olyan hamar, ahogy eszébe jut, majd folytassa a kezelést az előbbieket szerint. Ha elfelejtette bevenni a második adagot, hagyja ki ezt az adagot, és másnap estig ne vegyen be több Xyremet. Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha nem biztos benne, hogy bevette a Xyremet

Ha kétségei vannak egy adag bevitelével kapcsolatban, ne vegye be újra az adagot a túladagolás kockázatának csökkentése érdekében.

Ha idő előtt abbahagyja a Xyrem szedését

Addig kell szednie a Xyremet, amíg kezelőorvosa előírja Önnek. A gyógyszer szedésének abbahagyása esetén előfordulhat, hogy kataplexiás rohamai kiújulnak, és a következő tüneteket észlelheti: álmatlanság, fejfájás, szorongás, szédülés, alvászavarok, álmoság, hallucináció és kóros gondolkodás.

Ha Ön több, mint 14, egymást követő napon át nem vett be Xyremet, keresse fel kezelőorvosát, mivel kisebb adaggal kell újrakezdeni a Xyrem szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek általában enyhék vagy mérsékelték.

Felnőttek – a klinikai vizsgálatokban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások (a betegek 10–20%-ánál fordultak elő):

- szédülés
- hányinger
- fejfájás.

Ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal **szóljon kezelőorvosának**.

Gyermekek és serdülők – a klinikai vizsgálatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatások:

- ágybavizelés (18,3%);
- hányinger (12,5%);
- hányás (8,7%);
- testsúlycsökkenés (8,7%);
- csökkent étvágy (6,7%);
- fejfájás (5,8%);
- szédülés (5,8%);
- öngyilkossági gondolatok (1%);
- mentális roszullét (a valósággal való kapcsolat elvesztése) (1%).

Ha ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal **szóljon kezelőorvosának**.

A felnőtteknél és a gyermekeknél jelentkező mellékhatások ugyanazok. Ha az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét tapasztalja, azonnal szóljon kezelőorvosának:

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- hányinger,
- szédülés,
- fejfájás.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alvászavarok, beleértve az álmatlanságot, a rendellenes álmokat, az alvászámogatást, az álmoságot, a rémálmokat, az alvajárást, az ágybavizelést, a túlzott nappali álmoságot, az éjszakai alvási nehézséget;
- részegségérzés, remegés, zavartság vagy a tájékozódás zavara, homályos látás, egyensúlyzavar, elesés, forgó jellegű szédülés (vertigo);
- szívverés érzése, emelkedett vérnyomás, légszomj;
- hányás, gyomorfájdalom, hasmenés;
- étvágytalanság, étvágycsökkenés, fogyás;
- gyengeség, fáradtság, szedáció;
- izzadás;
- depresszió;
- izomgörcsök, duzzanat;
- ízületi fájdalom, hátfájás;
- figyelemzavar, zavart érzékenység, különösen érintésre, rendellenes érintési érzés, rendellenes ízlelés;
- szorongás, idegesség;
- vizelet-inkontinencia;
- horkolás, orrdugulás;
- bőrkiütés;
- melléküreg-gyulladás;
- orr- és torokgyulladás.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- pszichózis (olyan mentális rendellenesség, amely hallucinációkat, inkoherens beszédet vagy rendezetlen és agitált viselkedést is magában foglalhat);
- paranoia, rendellenes gondolkodás, hallucináció, agitáció, öngyilkossági kísérlet;
- elalvási nehézség, nyugtalan lábak;
- feledékenység;
- az izmok akaratlan összehúzódása (mioklonus);
- akaratlan székletürítés;
- túlérzékenység.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg):

- görcsroham;
- csökkent légzésmélység vagy légzésszám, alvás közbeni rövid légzésleállás;
- csalánkiütés;
- öngyilkossági gondolatok, téveszmék, erőszakos cselekedetek elkövetésére irányuló gondolatok (beleértve mások bántalmazását is);
- ingerlékenység, agresszió;
- eufóriás hangulat;
- pánikroham;
- mánia/bipoláris zavar;
- szájszárazság, kiszáradás;
- arcduzzanat (angioödéma);
- fogcsikorgatás és az állkapocs összeszorítása (bruxizmus);

- fokozott vizeletürítési készletetés (pollakisuria/sürgető vizeletürítési inger);
- fülzúgás (zaj a fülben, például csengő vagy zúgó hang);
- alvással kapcsolatos étkezési zavar;
- fokozott étvágy;
- eszméletvesztés;
- diszkinézia (pl. rendellenes, kontrollálatlan végtagmozgások);
- korpásodás;
- csökkent nemi vágy;
- nocturia (éjszakai túlzott vizeletürítés);
- fulladás érzése.

Ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyikét tapasztalja, **azonnal szóljon kezelőorvosának.**

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Xyremet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A palackon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az adagolópotharakban történő hígítás után a készítményt 24 órán belül fel kell használni.

Ha kinyitott egy palack Xyremet, annak fel nem használt tartalmát 90 nap után meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Xyrem?

- Hatóanyaga a nátrium-oxibát. 500 mg nátrium-oxibátot tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevői a tisztított víz, az almasav és a nátrium-hidroxid.

Milyen a Xyrem külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Xyrem egy 240 ml-es, 180 ml belsőleges oldatot tartalmazó, borostyánsárga műanyag palackban kerül forgalomba, amely gyermekbiztonsági kupakkal van lezárva. A bontatlan palack tetején, a kupak alatt egy műanyaggal fedett fóliaréteg található. Minden egyes doboz tartalmaz egy palackot, egy, a palackba benyomható csatlakozó elemet, egy beosztással ellátott, műanyag adagoló fecskendőket és két adagolópotharat, gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátva.

A Xyrem egy tiszta vagy enyhén opálos oldat.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Önnek egy Xyrem Információs Csomagot is kellett kapnia kezelőorvosától, amely egy, a gyógyszer alkalmazását bemutató füzetet, továbbá egy „Gyakori kérdések” című betegtájékoztató lapot és egy figyelmeztető betegkártyát tartalmaz. A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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)

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 395j

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.