

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xyrem 500 mg/mL soluzzjoni orali

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni fiha 500 mg ta' sodium oxybate.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Is-soluzzjoni orali hija ċara għal kemmxejn tkangi.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

It-trattament ta' narkolessija b'kataplessija f'pazjenti adulti, adolexxenti u tfal mill-età ta' 7 snin.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

It-trattament għandu jinbada minn, kif ukoll jitkompli taħt il-gwida ta' tabib b'esperjenza fit-trattament ta' narkolessija. It-tobba għandhom jaderixxu b' mod strett għall-kontraindikazzjonijiet, twissijiet u prekawzjonijiet.

#### Pożoloġija

##### Adulti

Id-doża rikkmandata tal-bidu hija ta' 4.5 g ta' sodium oxybate kuljum maqsuma f' żewġ doži ugwali ta' 2.25 g/doża. Għandha issir it-titrazzjoni tad-doża sakemm jintlaħqu l-effikaċja u t-tolerabilità mixtieqa (ara sezzjoni 4.4), billi titnaqqas jew tiżdied id-doża b' 1.5 g kuljum (i.e. 0.75 g/doża) sa mhux iżjed mid-doża massima ta' 9 g/ ġurnata maqsuma f'żewġ doži ndaqs ta' 4.5 g/doża. Minimu ta' ġimgħa jew ġimagħtejn huwa rikkmandat bejn iż-żiediet fid-doża. Id-doża ta' 9 g/ ġurnata m'għandiex tinqabes minhabba l-possibbiltà ta' sintomi severi f' doži ta' 18 g jew aktar kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Doži singoli ta' 4.5 g m'għandhomx jinghataw sakemm ma tkunx saret it-titrazzjoni tad-doża sa dak il-livell għal dak il-pazjent partikolari.

Jekk sodium oxybate u valproate jintużaw flimkien (ara sezzjoni 4.5), huwa rrikmandat tnaqqis ta' 20% fid-doża ta' sodium oxybate. Id-doża tal-bidu rrikmandata għal sodium oxybate meta jintuża flimkien ma' valproate, huwa ta' 3.6 g/ġurnata, li tingħata mill-ħalq f'żewġ doži maqsuma ndaqs ta' madwar 1.8 g qabel l-irqad.. Jekk ikun hemm bżonn l-użu flimkien, ir-rispons u t-tolerabilità tal-pazjent, għandhom jiġu mmonitorjati u skond dan tiġi addatata d-doża (ara sezzjoni 4.4).

##### Meta jitwaqqaf Xyrem

L-effetti ta' meta jitwaqqaf sodium oxybate ma kienux sistematikament evalwati f' provi kliniċi kontrollati (ara sezzjoni 4.4).

Jekk il-pazjent iwaqqaf il-prodott mediċinali għal iktar minn 14-il ġurnata konsekuttiva, id-dożagġ irid jerga' jinbada mill-iżjed doża baxxa.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Anzjani fuq sodium oxybate għandhom jiġu osservati mill-qrib għal indeboliment fil-funzjoni tal-moviment u/jew tal-konjizzjoni (ara sezzjoni 4.4).

#### Indeboliment tal-fwied

Id-doża tal-bidu għandha tiġi mnaqqsa bin-nofs fil-pazjenti kollha b'indeboliment tal-fwied, u r-rispons għaż-żiediet fid-dożi għandha tiġi osservata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

#### Indeboliment tal-kliewi

Il-pazjenti kollha b'indeboliment tal-kliewi għandhom jikkunsidraw ir-rikkomandazzjoni li jiehdu inqas sodium (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti u tfal minn età ta' 7 snin b'piż minimu tal-ġisem ta' 15-il kg:

Xyrem jingħata mill-ħalq darbtejn filgħaxija. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ huma pprovduti fit-Tabella 1.

**Tabella 1 Bidu u Titrazzjoni Rakkomandata tad-Doża ta' Sodium Oxybate għal Pazjenti Pedjatriċi**

Piż tal-pazjent	Doża inizjali totali ta' kuljum (mehuda f'2 doži maqsumin)*	Kors ta' titrazzjoni (għal effett kliniku)	Doża massima totali ta' kuljum rakkomandata
15kg - <20kg	≤ 1g/jum	≤ 0.5g/jum/ġimgħa	0.2g/kg/jum
20kg - <30kg	≤ 2g/jum	≤ 1g/jum/ġimgħa	
30kg - <45kg	≤ 3g/jum	≤ 1g/jum/ġimgħa	
≥45kg	≤ 4.5g/jum	≤ 1.5g/jum/ġimgħa	9g/jum

\*Qabel l-irqad u 2.5 sa 4 sigħat wara. Għat-tfal li jorqdu aktar minn 8 sigħat kull lejl, sodium oxybate jista' jingħata wara l-ħin tal-irqad, waqt li l-wild ikun fis-sodda, f'żewġ doži maqsumin indaqs bejn 2.5 u 4 sigħat minn xulxin.

Id-doża għandha tiġi titrata gradwalment għal effett ibbażata fuq l-effikaċja u t-tollerabilità (ara sezzjoni 4.4). Huwa rakkomandat minimu ta' ġimgħa sa ġimgħatejn bejn iż-żidiet fid-dożaġġ. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża ta' sodium oxybate (doża inizjali, kors ta' titrazzjoni u doża massima) għal pazjenti pedjatriċi huma bbażati fuq il-piż tal-ġisem. Għalhekk, il-pazjenti għandu jkollhom il-piż tal-ġisem tagħhom iċċekkjat f'intervalli regolari speċjalment waqt it-titrazzjoni biex jiġi żgurat li tingħata d-doża xierqa ta' sodium oxybate.

Id-doża massima totali ta' kuljum rakkomandata hija ta' 0.2g/kg/jum f'pazjenti pedjatriċi li jiżnu inqas minn 45kg. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu 45kg jew aktar id-doża massima totali ta' kuljum hija ta' 9g/jum.

Jekk sodium oxybate u valproate jintużaw flimkien (ara sezzjoni 4.5), huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża ta' sodium oxybate b'20% eż 4.8g/jum minflok 6g/jum.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sodium oxybate f'tfal taħt l-età ta' 7 snin ma ġewx determinati u għalhekk sodium oxybate mhux rakkomandat taħt l-età ta' 7 snin. Tfal taħt 15-il kg m'għandhomx jirċievu sodium oxybate.

### Kif jittiehed

Xyrem għandu jittiehed mill-ħalq l-ewwel meta wiehed jithol jorqod u imbagħad wara 2.5 sa 4 sigħat. Huwa rikkmandat li ż-żewġt doži ta' Xyrem għandhom jiġu rikostitwiti f'istess hin meta wiehed imur jorqod. Xyrem issibu b'siringa bil-kejl u żewġt tazza tad-dożaġġ ta' 90 mL b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull doża mkejla ta' Xyrem għandha titferra' fit-tazza tad-dożaġġ u tiġi dilwita b' 60 mL ta' ilma qabel ma tittiehed. L-ikel inaqqas sinifikament il-biodisponibilità ta' sodium oxybate u għalhekk kemm il-pazjenti adulti kif ukoll dawk pedjatriċi għandhom jieklu mill-inqas ftit sigħat mhux ħazin (2-3 sigħat) qabel ma jieħu l-ewwel doża ta' Xyrem qabel ma jithlu jorqdu. Il-pazjenti adulti u pedjatriċi għandhom dejjem iħallu l-istess ammont ta' hin wara li jieklu biex jieħdu d-doża. Id-doži għandhom jittieħdu sa 24 siegħa wara l-preparazzjoni, inkella jintremew.

### **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati f'sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'depressjoni magġuri

Pazjenti b'defiċjenza ta' succinic semialdehyde dehydrogenase.

Pazjenti fuq trattament b'opoids jew barbiturati.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### **Xyrem għandu l-potenzjal li jindotta depressjoni respiratorja.**

##### Depressjoni respiratorja u tas-CNS

Sodium oxybate għandu wkoll il-potenzjal li jindotta depressjoni respiratorja. Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati qabel it-trattament għal apnea tal-irqad u għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jiġi kkunsidrat it-trattament. Apnea u depressjoni respiratorja kienu osservati f'persuni sajma f'saħħithom wara li ħadu 4.5 g f'daqqa (d-doppju tad-doża rikkmandata tal-bidu). Matul is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġie osservat li l-użu ta' sodium oxybate jista' jippreddisponi l-pazjenti għal sensazzjoni ta' fgar matul l-irqad. Pazjenti għandhom jiġu mistoqsija dwar sinjali ta' depressjoni tas-CNS u tas-sistema respiratorja. Attenzjoni speċjali trid tittiehed ma' pazjenti li ġa għandhom mard respiratorju. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' dipressjoni respiratorja waqt it-trattament. Minħabba r-riskju akbar ta' waqfien tan-nifs għal ftit hin waqt l-irqad, pazjenti b' BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> għandhom jiġu segwiti mill-qrib waqt li jkunu qed jieħdu sodium oxybate.

Madwar 80% tal-pazjenti li ħadu sodium oxybate waqt il-provi kliniċi baqgħu fuq stimulanti tas-CNS. Mhux magħruf jekk dan kellux effett fuq ir-respirazzjoni waqt il-lejl. Qabel ma' jżidu d-doża ta' sodium oxybate (ara sezzjoni 4.2), it-tobba għandhom ikunu konxji li l-apnea waqt l-irqad isehh f' mhux aktar minn 50% tal-pazjenti b'narkolessija.

- *Benzodiazepines*  
Minħabba l-possibilita' li jiżdied ir-riskju ta' depressjoni respiratorja, għandu jiġi evitat l-użu flimkien ta' benzodiazepines u sodium oxybate.
- *Alkoħol u depressanti tas-CNS*  
L-użu flimkien ta' alkoħol, u jew xi mediċina depressanti tas-CNS, ma' sodium oxybate jista' jirriżulta f'żieda fil-qawwa tal-effetti depressanti tas-CNS ta' sodium oxybate kif ukoll żieda fir-riskju ta' depressjoni respiratorja. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija kontra l-użu ta' l-alkoħol flimkien ma' sodium oxybate.
- *Inhibituri ta' Gamma hydroxybutyrate (GHB) dehydrogenase*  
Trid tittiehed attenzjoni f' pazjenti li huma trattati fl-istess hin b' valproate jew xi inhibitur ta' GHB dehydrogenase ieħor għaliex ġew osservati interazzjonijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi meta sodium oxybate jingħata flimkien ma' valproate (ara sezzjoni 4.5). Jekk ikun hemm bżonn l-użu flimkien, għandu jiġi kkunsidrat agġustament fid-doża (ara

sezzjoni 4.2). Barra minn hekk, ir-rispons u t-tolerabbilta` tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati u skond dan tiġi addatata d-doża.

- *Topiramate*  
Kien hemm osservazzjoni(jiet) kliniċi ta' Koma u zieda fil-koncentrazzjoni ta' GBH wara t-tehid flimkien ta' sodium oxybate ma' topiramate. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jitwisew kontra l-użu ta' topiramate flimkien ma' sodium oxybate (section 4.5).

#### Il-potenzjal ta' abbuż u d-dipendenza

Sodium oxybate li huwa sodium salt ta' GHB, huwa sustanza attiva u depressant tas-sistema nervuża ċentrali li hu magħruf għall-potenzjal għall-abbuż. Qabel it-trattament, it-tobba għandhom jiċċekkjaw jekk il-pazjenti għandhomx storja jew suxxettibbiltà ta' abbuż ta' droga. Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti regolament u fil-kaz ta' suspett ta' abbuż, għandu jitwaqqaf it-trattament b'sodium oxybate.

Kien hemm rapporti ta' każi ta' dipendenza wara l-użu illeċitu ta' GHB b'doži frekwenti ripetuti (18 sa 250 g/gurnata) iżjed mill-margini tad-dożaġġ terapewtiku. Għalkemm m'hemmx evidenza ċara li turi l-iżvillup ta' dipendenza f'pazjenti fuq sodium oxybate b' doži terapewtiċi, din il-possibbiltà ma tistax tiġi eskluża.

#### Pazjenti b' porfirja

Sodium oxybate huwa meqjuż perikoluż f'pazjenti b'porfirja għaliex ġie muri li jikkawża l-porfirja f'animali jew f'sistemi in-vitro.

#### Ġrajjet newropsikjatriċi

Pazjenti jistgħu jsiru konfużi meta jkunu fuq trattament b'sodium oxybate. Jekk dan iseħħ, għandhom jiġu eżaminati sew, u għandha tittiehed azzjoni xierqa fuq bażi individwali. Ġrajjet newropsikjatriċi oħrajn jinkludu anzjeta`, psikożi, paranoja, allucinazzjonijiet, u agitazzjoni. Iridu jiġu eżaminati immedjatement u b'attenzjoni dawk il-pazjenti li jibdew ibagħtu minn disturbi fil-ħsieb inkluż ħsibijiet li jikkommettu atti vjolenti (inkuż li jwegġgħu lil haddiehor) u/jew mgieba anormali waqt li jkunu fuq sodium oxybate.

Meta pazjenti fuq trattament b'sodium oxybate tohroġilhom id-depressjoni, jkun hemm bżonn evalwazzjoni immedjata u bir-reqqa. Pazjenti bi storja ta' disturbi affettivi (li jinkludu mard depressiv, ansjeta u disturb bipolar), attentat ta' suwiċidju u psikożi għandhom jiġu segwiti bir-reqqa speċjalment għall-ħruġ ta' sintomi depressivi u/jew ideat suwiċidali waqt li jkunu qed jieħdu sodium oxybate. Id-depressjoni magġuri hija kontraindikata fl-użu ta' sodium oxybate (sezzjoni 4.3).

Jekk pazjent ikollu inkontinenza ta' l-awrina jew tal-ħmieġ waqt terapija b'sodium oxybate, it-tabib għandu jqis investigazzjonijiet biex jiġu eliminati kawżi oħra.

Fi provi kliniċi, ġiet rappurtata sonnambulanza f'pazjenti trattati b'sodium oxybate. Mhix ċara jekk xi episodji jew jekk l-episodji kollha jikkorrispondu għal sonnambulanza vera (parasomnja li tiġri waqt irqad li mhux REM) jew għal xi mard mediku speċifiku ieħor. Ir-riskju ta' korrimment jew li jagħmel ħsara lilu nnifsu għandu jitqis f'kull pazjent b'sonnambulanza. Għalhekk, episodji ta' sonnambulanza għandhom jiġu evalwati sew u għandhom jittieħdu l-azzjonijiet xierqa.

#### Popolazzjoni Pedjatrika:

##### Monitoraġġ matul il-fażi tat-titrazzjoni

It-tollerabilità tal-pazjent, speċjalment fir-rigward ta' sinjali potenzjali ta' dipressjoni tas-sistema nervuża ċentrali u respiratorja, għandha tiġi mmonitorjata bir-reqqa ma' kull zieda fid-doża waqt it-titrazzjoni. Monitoraġġ bir-reqqa għandu jinkludi li l-ġenitur/l-indokraturu josservaw in-nifs tal-wild wara li jittiehed sodium oxybate biex jivvalutaw jekk hemmx xi anormalità fit-tehid tan-nifs matul l-ewwel sagħtejn, per eżempju tehid tan-nifs mhux raffinat, apnea fl-irqad, ċjanozi tax-xufftejn/tal-wiċċ. Jekk tkun osservata anormalità fit-tehid tan-nifs għandu jiġi mfittex appoġġ mediku. Jekk tiġi nnotata xi anormalità wara l-ewwel doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata. Jekk ma tiġi nnotata l-ebda anormalità, it-tieni doża tista' tingħata. It-tieni doża m'għandhiex tingħata qabel 2.5 sigħat jew aktar

tard minn 4 sigħat wara l-ewwel doża. F'każijiet individwali, eż. jekk ma jkunx ċert li l-ġenitur/l-indokraturi jistgħu jimmaniġġjaw monitoraġġ bir-reqqa kif deskritt, sodium oxybate mhux rakkomandat sakemm ma tkunx tista' tiġi organizzata sorveljanza medika tat-ttrattament.

Jekk għandek dubju dwar l-għoti ta' doża, terġax tagħti d-doża biex tnaqqas ir-riskju ta' doża eċċessiva.

#### Tnaqqis fil-Piż

It-tnaqqis fil-piż huwa komuni fost pazjenti ttrattati b'sodium oxybate (ara sezzjoni 4.8). Għal pazjenti pedjatriċi huwa importanti li l-piż tagħhom jiġi ċċekkjat f'intervalli regolari speċjalment waqt it-titrazzjoni tad-doża biex jiġi żgurat li tkun qed tingħata d-doża xierqa ta' sodium oxybate (ara sezzjoni 4.2).

#### Avvenimenti newropsikjatriċi

Għat-tfal u għall-adolexxenti għandha tingħata attenzjoni żejda biex tiġi vvalutata kwalunkwe kundizzjoni suwiċidali jew dipressiva potenzjali qabel ma jinbeda t-ttrattament b'sodium oxybate (ara sezzjoni 4.8) u biex jiġu ssorveljati kwalunkwe avvenimenti li jirriżultaw mit-ttrattament.

#### Alkoħol u dipressanti tas-CNS

Minhabba r-riskju ta' teħid ta' alkoħol fost l-adolexxenti, huwa nnutat li l-alkoħol jista' jkompli jżid l-effetti ta' depressanti tas-CNS u dawk respiratorji ta' sodium oxybate fit-tfal – adolexxenti li jieħdu sodium oxybate (ara sezzjoni 4.5).

#### It-teħid ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih 182.24 mg sodium għal kull 1 g ta' doża ta' sodium oxybate, ekwivalenti għal 9.11% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Id-doża massima ta' kuljum ta' dan il-prodott hija ekwivalenti għal 82% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' sodium li għandu jittiehed kuljum.

Xyrem huwa meqjus għoli fis-sodium. Dan għandu jiġi kkunsidrat b'mod partikolari għal dawk fuq dieta baxxa mill-melħ.

F'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, pressjoni għolja jew funzjoni renali kompromessa, għandha tiġi kunsidrata b'attenzjoni r-rikkmandazzjoni li jitnaqqas is-sodium (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.9).

#### Anzjani

Hemm esperjenza limitata b'sodium oxybate fl-anzjani. Għalhekk, pazjenti anzjani għandhom jiġu osservati mill-qrib għal indeboliment fil-funzjoni tal-moviment u tal-konjizzjoni waqt li jkunu fuq sodium oxybate.

#### Pazjenti b'epilessija

Kienu osservati aċċessjonijiet f' pazjenti fuq sodium oxybate. Is-sigurta' u l-effikaċja ta' sodium oxybate ma gietx stabbilita f' pazjenti b' epilessija, u għalhekk l-użu f' dawn il-pazjenti mhux rikkmandat.

#### Effetti li jiggravaw mal-waqfien u sindromu ta' waqfien mill-mediċina

L-effetti ta' meta jitwaqqaf sodium oxybate ma ġewx evalwati sistematikament f'provi kliniċi kontrollati. Meta titwaqqaf it-terapija b'sodium oxybate, xi pazjenti jistaw jergaw jibdedw ibagħtu minn kataplessija b'frekwenza oghla minn qabel, għalkemm din tista' tkun minhabba l-varjabilita' normali tal-marda. Għalkemm l-esperjenza fi provi kliniċi b'sodium oxybate f'pazjenti b' narkolessija/kataplessija b'dozi terapewtiċi ma turiex evidenza ċara ta' sindromu ta' waqfien mill-mediċina, f'każi rari, effetti bħal nuqqas ta' rقاد, uġiġħ ta' ras, anzjeta', sturdament, mard ta' l-irquad, nagħas, alluċinazzjonijiet, u mard psikotiċi kienu osservati wara l-waqfien ta' GHB.

#### Materjal Edukattiv

Sabiex jiġu meġħjuna dawk li jippreskrivu, u l-pazjenti/l-indokraturi dwar l-informazzjoni importanti għal Xyrem, se jiġu pprovduti b'materjal edukattiv. B'mod partikolari l-materjal se jsaħħaħ li għal pazjenti pedjatriċi, għandha titwettaq valutazzjoni inizjali tal-pazjent fir-rigward tat-tkabbir u l-abbiltà

tat-tagħlim u li minbarra kwalunkwe effett sekondarju, kwalunkwe bidla fl-imġiba (soċjali u ta' tagħlim), għandha tiġi rrapportata lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tal-wild.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

L-użu ta' l-alkoħol flimkien ma' sodium oxybate jista' jwassal għal tishieħ ta' l-effetti depressanti tas-sistema nervuża ċentrali ta' sodium oxybate. Għandu jkun hemm twissija biex il-pazjenti ma jixorbux alkohol flimkien ma sodium oxybate.

Sodium oxybate m'għandux jintuża flimkien ma' ipnotiċi sedattivi jew depressanti oħra tas-sistema nervuża ċentrali.

##### *Ipnotiċi sedattivi*

Studji fuq l-interazzjoni bejn il-mediċini b'sodium oxybate f'adulti f'saħħithom (doża singola ta' 2.25 g) u lorazepam (doża singola ta' 2 mg) u zolpidem tartrate (doża singola ta' 5 mg) ma wrew ebda interazzjoni farmakokinetiċi. Żieda fin-nagħas kienet osservata wara t-teħid flimkien ta' sodium oxybate (2.25 g) u lorazepam (2 mg). L-interazzjoni farmakodinamiċi ma' zolpidem ma ġewx imkejla. Meta doži oġhla sa 9 g/d ta' sodium oxybate jittieħdu flimkien ma' doži oġhla ta' ipnotiċi (fil-medda tad-doži rrikkmandati) interazzjoni farmakodinamiċi assoċjati ma' sintomi ta' depressjoni tas-CNS u/jew depressjoni respiratorja ma jistgħux jiġu esklużi (ara sezzjoni 4.3).

##### *Tramadol*

Studji fuq l-interazzjoni bejn il-mediċini b'sodium oxybate f'adulti f'saħħithom (doża singola ta' 2.25 g) u tramadol (doża singola ta' 100 mg) ma wrew ebda interazzjoni farmakokinetiċi/farmakodinamioċi. Meta doži oġhla sa 9 g/d ta' sodium oxybate jittieħdu flimkien ma' doži oġhla ta' mediċini bħal oppju (fil-medda tad-doži rrikkmandati) interazzjoni farmakodinamiċi assoċjati ma' sintomi ta' depressjoni tas-CNS u/jew depressjoni respiratorja ma jistgħux jiġu esklużi (ara sezzjoni 4.3).

##### *Mediċini kontra id-depressjoni*

Studji fuq l-interazzjoni bejn il-mediċini b'sodium oxybate f'adulti f'saħħithom (doża singola ta' 2.25 g) u l-mediċina ta' kontra d-depressjoni protriptyline hydrochloride; doża singola ta' 10 mg) u duloxetine (60 mg fi stat li ma jitbiddlilx) ma wrew ebda interazzjoni farmakokinetiċi. Ebda żieda fin-nagħas ma kienet osservata meta tqabbel doża sinġoli ta' sodium oxybate waħdu (2.25 g) u sodium oxybate (2.25 g) flimkien ma' duloxetine (60 mg fi stat li ma jitbiddlilx). Il-mediċini ta' kontra d-depressjoni jiġu użati fit-trattament ta' kataplessija. Il-possibillta' ta' effett addittiv ma tistax tiġi eskluża. Ir-rata ta' reazzjonijiet avversi żdiedet meta sodium oxybate ittieħdet flimkien ma' mediċina ta' kontra d-depressjoni tricikliki.

##### *Modafinil*

Studji fuq l-interazzjoni bejn il-mediċini b'sodium oxybate f'adulti f'saħħithom (doża singola ta' 4.5 g) u modafinil (doża singola ta' 200 mg) u zolpidem tartrate (ipnotiku [mhux benzodiazepine]; doża singola ta' 5mg) ma wrew ebda interazzjoni farmakokinetiċi. Sodium oxybate jittieħdu flimkien ma' mediċini stimulant tas-CNS f'madwar 80% tal-pazjenti fi studji kliniċi f'narkolessija. Mhux magħruf jekk dan kellux effett fuq in-nifs waqt il-lejl.

##### *Omeprazole*

Meta omeprazole (prodott mediċinali li tibdel il-pH ta' l-istonku) jittieħed flimkien ma' sodium oxybate, dan ma kellux effett klinikament sinifikattiv fuq il-farmakokinetika ta' sodium oxybate. Id-dożaġġ ta' sodium oxybate m'għandiex bżonn aġġustament meta jingħata flimkien ma' inibituri tal-proton pump.

##### *Ibuprofen*

Studji dwar l-interazzjoni tal-mediċini f'pazjenti adulti b'saħħithom ma wrewx interazzjoni farmakokinetiċi bejn sodium oxybate u ibuprofen.

### *Diclofenac*

Studji fl-interazzjoni tal-medicini f' adulti b' saħħithom ma wrewx interazzjonijiet bejn sodium oxybate and diclofenac. It-teħid flimkien ta' sodium oxybate u diclofenac f' voluntiera b' saħħithom, naqsu d-defiċit fl-attenzjoni ikkawzat b' Xyrem biss kif mkejla fit-testijiet psikometriċi.

### *Inhibituri ta' GHB dehydrogenase*

Peress li sodium oxybate huwa immetabolizzat b' GHB dehydrogenase hemm riskju potenzjali ta' interazzjoni ma' medicini li jstimulaw jew jinhibixxu dan l-enzim (eż. valproate, phenytoin jew ethosuximide) (ara sezzjoni 4.4).

It-teħid flimkien ta' sodium oxybate (6g kuljum) b' valproate (1250 mg kuljum) irriżulta f' żieda ta' esponiment sistematiku għal sodium oxybate b' madwar 25% u ebda bidla sinifikanti f'  $C_{max}$ . Ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' valproate ma kien osservat. L-effetti farmakodinamiċi li jirriżultaw, inkluż żieda fl-impediment ta' funzjoni kognittiv u nagħas, kienu ikbar minn dawk osservati biż-żewġt medicini weħedhom. Jekk ikun hemm bżonn l-użu flimkien, t-tollerabilta' u ir-rispons tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati u jekk ikun hemm bżonn isir aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

### *Topiramate*

Ma jistgħux jiġu esklużi interazzjonijiet farmakodinamiċi u farmakokinetiċi possibli meta sodium oxybate jintuża flimkien ma' topiramate, peress li osservazzjoni(jiet) kliniċi ta' koma, u żieda fil-koncentrazzjoni ta' GHB fil-plażma kienu rrapportati fl-pazjent(i) waqt l-użu flimkien ta' sodium oxybate u topiramate (sezzjoni 4.4).

### **Studji *in vitro* b' mikrożomi miġbura tal-fwied uman juru li sodium oxybate ma jinibixxix sinifikament l-attività tal-iżoenżimi umani (ara sezzjoni 5.2).**

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Studji fuq l-animali ma wrew ebda evidenza ta' teratoġenicità, imma kien hemm imwiet tal-embriju kemm f' studji fil-ġrieden u kemm studji fil-fniek (ara sezzjoni 5.3).

Dejta minn numru limitat ta' nisa tqal li ġew esposti fl-ewwel trimester juri l-possibilita' ta' żieda fir-riskju ta' abort spontanju. S'issa m'hemmx aktar tagħrif epidemjologiku rilevanti disponibbli. Tagħrif limitat miġbur minn pazjenti tqal waqt it-tieni u t-tielet trimester ma juri ebda malformazzjoni jew tossicità fil-fetu/ fit-tarbija tat-twelid b' sodium oxybate.

Sodium oxybate mhux rikkmandat waqt it-tqala.

### Treddigh

Sodium Oxybate u/jew il-metaboliti tiegħu jispicċaw fil-halib tas-sider. Bidliet fl-irqad ġew osservati fi tfal żgħar li ġew mreddghin minn ommijiet esposti, li tista' tkun konsistenti mal-effetti ta sodium oxybate fis-sistema nervuża. Sodium Oxybate m'għandux jintuża waqt t-treddigh.

### Fertilità

M'hemmx dejta klinika disponibbli dwar l-effetti ta' sodium oxybate fuq il-fertilità. Studji f' ġrieden irġiel u nisa f' doži sa 1,000 mg/kg/ġurnata ta' GHB ma wrew ebda evidenza ta' effett avvers fuq il-fertilità.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Sodium oxybate għandu effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Għal mill-inqas 6 sigħat wara li jieħdu sodium oxybate, pazjenti m'għandhomx jagħmlu attivitajiet fejn hemm bżonn li wieħed ikollu viġilanza mentali kompleta jew ko-ordinament komplet tal-moviment, bħal fit-thaddim ta' magni u fis-sewqan.



Meta l-pazjenti l-ewwel jibdedw jiehdu sodium oxybate, għandhom joqgħodu attenti hafna waqt li jsuqu karozza, jhaddmu magni, jew jagħmlu xi xogħol ieħor li jista' jkun perikoluż jew li jirrikjedi vigilanza mentali kompleta, sakemm isiru jafu jekk din il-medicina jkunx ser ikollha effett li jibqa' fuqhom anke l-għada.

Għal pazjenti pedjatriċi, it-tobba u l-ġenituri jew l-indoktraturi huma rakkomandati li jekk id-doża ta' kuljum għall-proporzjon tal-piż tal-ġisem taqbeż 0.1g/kg/jum, il-ħin ta' stennija jista' jkun itwal minn 6 sigħat skont is-sensittività individwali.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil ta' sigurta'

##### Studji Kliniċi

Il-profil tas-sigurta' kien kwalitattivament l-istess fi studji tal-adulti u pedjatriċi.

Fl-adulti, l-effetti mhux mixtieqa li l-iżjed ġew rappurtati kienu sturdament, dardir, u uġiġħ ta' ras, li kollha jidhru f' 10% sa 20% tal-pazjenti. L-iżjed reazzjonijiet avversi serji huma attentat ta' suwiċidju, psikożi, depressjoni respiratorja u aċċessjoni.

Fl-adulti, l-effikaċja u s-sigurta' ta' sodium oxybate għat-trattament tas-sintomi ta' narkolessija kienu stabbiliti f' erba' provi multi-ċentrali, randomizzati, double-blind, ikkontrollati mil placebo, fi grupp paralleli b'pazjenti b'narkolessija b'kataplessija hlief għal prova waħda fejn ma kienx hemm bżonn kataplessija sabiex tintagħżel. Żewġ studji ta' Fażi 3 u studju wieħed f' Fażi 2 double-blind, fi grupp paralleli, ikkontrollati mil placebo saru biex jeżaminaw l-indikazzjoni ta' sodium oxybate għal fibromyalgia fl-adulti. Barra minn hekk, studji dwar l-interazzjoni *crossover* drug-drug, randomizzati, double-blind, ikkontrollati mil placebo, b'ibuprofen, diclofenac u valproate saru f'persuni adulti f'saħħithom u huma deskritti fil-qasir f'sezzjoni 4.5.

##### Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Minn barra r-reazzjonijiet avversi rappurtati waqt studji kliniċi, reazzjonijiet avversi kienu rappurtati fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Mhux dejjem possibli li jiġi stimat korrettament il-frekwenza tal-inċidenza tagħhom fil-popolazzjoni li jrid jiġu kkurati.

##### Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Effetti mhux mixtieqa kif imliżżla fis-Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organu MedDRA

Estimu tal-frekwenza: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma jistax jitkejjel mit-tagħrif miġbur).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżlin f'ordni b'dawk l-iżjed serji l-ewwel segwiti minn dawk inqas serji.

##### Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

*Komuni:* nażofaringite, sinusite

##### Mard tas-sistema immuni

*Mhux komuni:* ipersensittività

##### Mard marbut mal-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

*Komuni:* anoressija, tnaqqis fl-aptit

*Mhux magħruf:* disidrazzjoni, żieda fl-aptit

##### Mard psikjatriku

*Komuni:* depressjoni, kataplessija, anzjetà, ħolm anormali, stat konfużjonali, diżorjentament, ħolm tal-biża', sonnambulanza, mard ta' l-irqad, insomnija, insomnija tan-nofs, nervożità

*Mhux komuni:* attentat ta' suwiċidju, psikożi, paranoja, alluċinazzjonijiet, ħsieb anormali, aġitazzjoni, attentat ta' suwiċidju, insomnija inizzjali

*Mhux magħruf:* ħsibijiet ta' suwiċidju, ħsibijiet ta' qtil, aggressjoni, burdata ewforika, mard tal-ikel relatat mal-irqad, attackki ta' paniku, manija, mard bipolari, delużjoni, bruxizmu, irritibilita` u żieda ta' libido

#### Mard tas-sistema nervuża

*Komuni ħafna:* sturdament, uġiġħ ta' ras

*Komuni:* paralizi ta' l-irqad, nagħas, roġħda, mard tal-bilanċ, disturbi fl-attenzjoni, ipo-estesija, para-estesija, sedazzjoni, dysġewsja

*Mhux komuni:* myoklonus, amnesija, sindromu hekk msajjaħ *restless legs*

*Mhux magħruf:* aċċessjoni, telf tal-koxxenja, diskajnesja

#### Mard ta' l-ġhajnejn

*Komuni:* viżjoni mċajpra

#### Mard tal-widna u s-sistema labirintika

*Komuni:* vertigo

*Mhux magħruf:* tinnitus

#### Mard kardijaku

*Komuni:* palpitazzjonijiet

#### Mard vaskulari

*Komuni:* ipertensjoni

#### Mard respiratorju, toraċiku u medjastinali

*Komuni:* qtugħ ta' nifs, inhir, kongestjoni nażali

*Mhux magħruf:* depressjoni respiratorja, waqfien tan-nifs għal ftit ħin waqt l-irqad, sensazzjoni ta' fgar

#### Mard ġastro-intestinali

*Komuni ħafna:* dardir (il-frekwenza ta' dardir hija oġġla fin-nisa milli fl-irġiel)

*Komuni:* rimettar, dijareja, uġiġħ fl'-addomenu,

*Mhux komuni:* inkontinenza tal-ħmieġ

*Mhux magħruf:* ħalq xott

#### Mard tal-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda

*komuni:* żieda fl-għaraq, raxx

*Mhux magħruf:* urtikarja, anġjoedima, seborreja

#### Mard muskolu-skeltrali u tat-tessut konnettiv

*Komuni:* artralġia, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar

#### Mard tal-kliewi u tas-sistema urinarja

*Komuni:* enuresi ta' bil-lejl, inkontinenza urinarja

*Mhux magħruf:* pollakjurja/ urgenza ta' mikturizzjoni, notturnja

#### Mard ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

*Komuni:* astenja, għajja, sensazzjoni ta' sakra, edima periferali

#### Investigazzjonijiet

*komuni:* żieda fil-pessjoni tad-demem, żieda fil-piz

#### Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura

*Komuni:* waqgħa

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Wara l-waqfien tat-trattament b' sodium oxybate, xi pazjenti jistgħu jerġgħu jibdew ibagħtu minn kataplessija bi frekwenza oghla minn qabel, għalkemm din tista' tkun minhabba l-varjabilita' normal tal-marda. Għalkemm l-esperjenza minn provi kliniċi b' sodium oxybate f' dozi terapewtiċi f' pazjenti b' narkolessija/ kataplessija ma jurux evidenza ċara ta' sindromu ta' waqfien mill-medicina, f' każi rari, effetti mhux mixtieqa bħal insomnja, uġiġħ ta' ras, anzjeta', sturdament, mard ta' l-irqad, nagħas, allucinazzjoni, u mard psikotiku kienu osservati wara il-waqfien ta' GHB.

### Popolazzjonijiet Speċjali

#### Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika l-effikaċja u s-sigurtà ta' sodium oxybate għat-trattament ta' narkolessija b' sintomi ta' kataplessija ġew stabbiliti fi studju multicentriku ta' fażi 2/3 double-blind, ikkontrollat bi placebo, bl-irtirar randomizzat.

Fi studju fit-tfal u fl-adolesxenti, it-TEAEs relatati rrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu enurezi (18.3%), dardir (12.5%), rimettar (8.7%), u piż imnaqqas (8.7%), aptit imnaqqas (6.7%), uġiġħ ta' ras (5.8%), sturdament (5.8%). Kienu rrappurtati wkoll reazzjonijiet avversi għal medicina ta' ħsbijiet ta' suwiċidju (1%) u ta' psikozi akuta (1%) (ara sezzjoni 4.4 u sezzjoni 5).

F'xi tfal bejn 7 u <18-il sena, is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq uriet li sodium oxybate twaqqaf minhabba mġiba anormali, aggressjoni u tibdil fil-burdata.

#### Rapportagġ tar-reazzjonijiet avversi suspettati

Rapportagġ tar-reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali huwa importanti. Dan jippermetti monitoragġ kontinwu tal-bilanċ benefiċju/riskju tal-prodott mediċinali. Professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba sabiex jirrapportaw qwalunque reazzjonijiet avversi suspettati via s-sistema nazzjonali tar-rappurtagġ mniżżla f' Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi marbuta ma' doża eċċessiva b' sodium oxybate hija limitata. L-biċċa l-kbira tat-tagħrif ġej mill-użu illeċitu ta' GHB. Sodium oxybate huwa s-sodium salt ta' GHB. Kienu osservati grajjiet marbuta mas-sindromu ta' waqfien f' dozi oghla minn daww terapewtiċi.

#### Sintomi

Pazjenti wrew gradi varji ta' koxjenza depressa li setgħu nbiddlu malajr minn stat konfużjonali, aġitat u kombattiv b' ataxja għal koma. Jista' jiġi osservat rimettar (anke ma' kuxjenza mnaqqsa), djaforesi, uġiġħ ta' ras, u ħiliet psikomotorji mnaqqsa. Kien rapportat viżjoni mċajpra. F' dozi għolja, kien osservat koma iżjed fil-fond kif ukoll aċidozi. Kienu rapportati aċċessjonijiet tat-tip myoclonus u tonic-clonic. Hemm rapporti ta' kompromess fir-rata u l-fond tar-respirazzjoni kif ukoll ta' depressjoni respiratorja fejn ikun hemm theddida għall-ħajja, tant li kien hemm bżonn ta' intubazzjoni u ventilazzjoni. Jista' jkun hemm bradikardja u ipotermja flimkien ma' l-inkoxjenza, kif ukoll ipotonja muskolari, mingħajr ma jkun hemm bidla fir-riflessi tal-għerq. Il-bradikardja tirrispondi għal atropine meta jingħata mill-vina. Avvenimenti ta' ipernatremija ma' alkalozji metabolika ġew irrappurtati fil-kuntest ta' użu fl-istess ħin ta' infużjoni ta' NaCl.

#### Immaniġġar

Jekk ikun hemm suspett li kien hemm tehid ta' mediċini oħra, jista' jiġi kunsidrat il-ħasil ta' l-istonku. Peress li jista' jkun hemm rimettar meta jkun hemm nuqqas ta' koxjenza, jista' jkun hemm bżonn li tinzamm il-pożizzjoni xierqa tal-ġisem (il-pożizzjoni fejn wiehed ikun mimdud fuq il-ġenb tax-xellug) u l-intubazzjoni tat-toqob ta' l-immieher sabiex dawn jibqgħu miftuħin. Għalkemm il-gag reflex tista' ma tkunx preżenti f' pazjenti li jkunu f' koma fil-fond, anke pazjenti inkonxji jistgħu jirreżistu l-intubazzjoni, u induzzjoni ta' sekwenza mgħaġġla (mingħajr l-użu ta' sedattiv) għandha tiġi kunsidrata.

It-tehid ta' flumazenil mhux mistenni li jneħhi l-effetti fuq is-sistema nervuża ċentrali ta' sodium oxybate. M'hemmx evidenza suffiċjenti li tirrikmanda l-użu ta' naloxone fit-trattament ta' doża eċċessiva b'GHB. L-użu ta' emodijalizi u metodi oħrajn fejn titneħha l-prodott mediċinali minn ġol-ġisem ma kienux studjati b'doži eċċessivi ta' sodium oxybate, iżda ġie rrapportat f'każijiet ta' aċidoži minhabba doża eċċessiva ta' GHB. Madanakollu, minhabba l-metabolizmu mgħaġġel ta' sodium oxybate, dawn il-miżuri jistgħu ma jkunux iġġustifikati.

## 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

### 5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċinali oħra tas-Sistema Nervuża, Kodiċi ATC: N07XX04

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sodium oxybate huwa depressant tas-sistema nervuża ċentrali li jnaqqas nagħas eċċessiv ta' bi nhar u u kataplessija f'pazjenti b'narkolessija u jbidel l-istruttura ta' l-irqad billi jnaqqas l-irqad mkisser waqt il-lejl. Mhux magħruf il-mekkaniżmu preċiż li bih ikollu effett sodium oxybate, imma sodium oxybate huwa maħsub li jaħdem billi jżid slow (delta) wave sleep u jsaħħaħ l-irqad ta' bil-lejl. Sodium oxybate meta jingħata qabel l-irqad ta' bil-lejl iżid l-irqad ta' Stadju 3 u Stadju 4 u jżid l-istadju ta' qabel l-irqad, waqt li jnaqqas il-frekwenza ta' perjodi ta' *sleep onset REM* (SOREMPs). Jista' jkun hemm mekkaniżmi oħra involuti li għadhom mhux ċari.

Mit-tagħrif miġbur mill-provi kliniċi, iżjed minn 80 % tal-pazjenti baqgħu jiehdu ukoll stimulant waqt li kienu fuq sodium oxybate.

#### Adulti

L-effettività ta' sodium oxybate fit-trattament ta' sintomi ta' narkolessija kienet stabbilita f'erba' provi multicentrali ta' gruppi paralleli, ikkontrollati mill-placebo, double-blind u randomised ( Provi 1, 2,3 u 4) f'pazjenti b'narkolessija u b'kataplessija minbarra prova 2 fejn ma kienx hemm bżonn il-kataplessija għat-thul fl-istudju. Kien permess it-tehid ukoll ta' stimulant f'kull prova (ħlief fil-faži ta' trattament attiv f'Prova 2); mediċina kontra d-depressjoni kienu mwaqqfa qabel it-trattament attiv f'kull prova minbarra Prova 2. F'kull prova, id-doża ta' kuljum kienet maqsuma f'żewġ doži indaqs. L-ewwel doża kull lejl ittiehded fil-ħin ta' l-irqad u t-tieni doża ttiehded 2.5 sa 4 sigħat wara.

### **Skeda 2 Ġabra fil-qosor tal-provi kliniċi li saru b'sodium oxybate fit-trattament ta' narkolessija**

Prova	Effiċjenza Primarja	N	Effiċjenza Sekondarja	Tul	Trattament Attiv u Doża (g/ġurnata)
Prova 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Struttura ta' L'Irqad/ Kataplessija /Naps/FOSQ	8 ġimgħat	Sodium oxybate 4.5 - 9
Prova 2	EDS (MWT)	231	Struttura ta' L'Irqad/ ESS/CGIc/Naps	8 ġimgħat	Sodium oxybate 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
Prova 3	Kataplessija	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 ġimgħat	Sodium oxybate 3 - 9
Prova 4	Kataplessija	55	Xejn	4 ġimgħat	Sodium oxybate 3 - 9

EDS – nagħas ta' bi nhar eċċessiv; ESS – skala tan-nagħas Epworth; MWT – Test ta' kemm iżzomm imqajjem; Naps – Numru ta' nagħsiet involontarji ta' bi nhar; CGIc –L-Impressjoni Globali Klinika tal-Bidla; FOSQ – Risultati Funzjonali tal-Kwestjonarju dwar l-Irqad

F' Prova 1, li inkudiet ġimġha fejn hemm żiediet fid-doża, ħadu sehem 246 pazjent b' narkolessija. Il-kejl primarju ta' effiċjenza kienu t-tibdiliet fin-nagħas eċċessiv bi nhar kif imkejla min Epsworth Sleepiness Scale (ESS), u l-bidla fis-severita' totali tas-sintomi ta' narkolessija fil-pazjent kif imkejel mill-investigatur bil-kejl tal-Impressjoni Globali Klinika tal-Bidla (CGI-c).

### Skeda 3 Ġabra fil-Qosor ta' ESS f' Prova 1

Skala ta' Nagħas Epworth (ESS; medda 0-24)				
Grupp ta' Doża [g/ġurnata (n)]	Linja Bażi	Fl-aħħar	Bidla Medja mill-Linja Bażi	Bidla mill-Linja Bażi mqabbla mall-Plaċebo (p-valur)
Plaċebo (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

### Skeda 4 Ġabra fil-Qosor ta' CGI-c f' Prova 1

Impressjonijiet Globali Kliniċi ta' Bidla (CGI-c)		
Grupp ta' Doża [g/ġurnata (n)]	Minn Irrisponda* N (%)	Bidla mill-Linja Bażi mqabbla mall-Plaċebo (p-valur)
Plaċebo (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

\* It-tagħrif li ngabar b' CGI-c kien analizzat billi dawn li rrispondew ġew definiti bħala daww il-pazjenti li ġew l-quddiem ħafna jew daww il-pazjenti li ġew l-quddiem ħafna iżjed.

F' Prova 2 tqabblu l-effetti ta' sodium oxybate li jittiehed mill-ħalq, modafinil u sodium oxybate + modafinil, mal-plaċebo fit-trattament ta' nagħas bi nhar f' narkolessija. Waqt it-8 ġimġhat tal-perjodu double blind, il-pazjenti ħadu modafinil fid-doża stabbilita tagħhom jew l-ekwivalenti bil-plaċebo. Id-doża ta' sodium oxybate jew id-doża ekwivalenti għal plaċebo kienet ta' 6 g/ġurnata għall-ewwel 4 ġimġhat u kienet miżjudha għal 9 g/ġurnata għal bqija ta' l- 4 ġimġhat. Il-kejl primarju tal-effikaċja kien nagħas eċċessiv bi nhar kif mkejla b' risonse oġġettiv f' MWT.

### Skeda 5 Ġabra fil-Qosor ta' MWT f' Prova 2

PROVA 2				
Grupp ta' Doża	Linja Bażi	Fl-aħħar	Bidla Medja mill-Linja Bażi	L-aħħar mqabbel mall-Plaċebo
Placebo (56)	9.9	6.9	-2.7	-
Sodium Oxybate (55)	11.5	11.3	0.16	<0.001
Modafinil (63)	10.5	9.8	-0.6	0.004
Sodium Oxybate + Modafinil (57)	10.4	12.7	2.3	<0.001

F'prova 3 ħadu sehem 136 pazjenti b' narkolessija u b' kataplessija moderata jew severa (medja ta' 21 attacki ta' kataplessija kull ġimġha) fil-linja bażi. Il-kejl primarju tal-effikaċja f' din il-prova kien il-frekwenza ta' attacki ta' kataplessija.

**Skeda 6      Ġabra fil-qosor tar-risultati F'Prova 3**

Dożaġġ	Numru ta' Persuni	Attakki ta' Kataplessija		
Prova 3		Linja Baži	Bidla Medja mill-Linja Baži	Bidla mill-Linja Baži mqabbla mall-Plaċebo (p-valur)
		Medja ta' attakki/ġimġha		
Plaċebo	33	20.5	-4	-
3.0 g/ġurnata	33	20.0	-7	0.5235
6.0 g/ġurnata	31	23.0	-10	0.0529
9.0 g/ġurnata day	33	23.5	-16	0.0008

F'prova 4 ħadu sehem 55 pazjenti b'narkolessija li kienu qegħdin jieħdu sodium oxybate f' studju li kien open-label għal 7 sa 44 -ilxahar. Pazjenti kienu maqsuma mingħajr ma ġew magħzula biex ikomplu t-trattament b'sodium oxybate fid-doża stabbli tagħhom jew fuq plaċebo. Il-prova 4 kienet iddizinjata speċifikament biex tkejjel l-effikaċja kontinwa ta' sodium oxybate wara użu fit-tul. Il-kejl primarju tal-effikaċja f'din il-prova kien il-frekwenza ta' attakki ta' kataplessija.

**Skeda 7      Ġabra fil-Qosor tar-Rizultati f'Prova 4**

Grupp tat-Trattament	Numru ta' Persuni	Attakki ta' Kataplessija		
Prova 4		Linja Baži	Bidla Medja mill-Linja Baži	Bidla mill-Linja Baži mqabbla mall-Plaċebo (p-valur)
		Attakki medji / ġimagħtejn		
Plaċebo	29	4.0	21.0	-
Sodium oxybate	26	1.9	0	p <0.001

F'prova 4, ir-rispons kien numerikament simili għal pazjenti b'doži ta' 6 sa 9 g/ġurnata, imma ma kienx hemm effett fil-pazjenti fuq trattament b'doži inqas minn 6 g/ġurnata.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' sodium oxybate f'pazjenti pedjatriċi b'narkolessija b'kataplessija, ġiet stabbilita fi prova multicentrika double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo, bl-irtirar randomizzat.

Dan l-istudju wera l-effikaċja klinika ta' sodium oxybate fit-trattament ta' kataplessija u Nġhas Eċċessiv Binhar (EDS) fin-narkolessija f'individwi pedjatriċi.

63 pazjent ġew randomizzati fil-popolazzjoni tal-effikaċja fejn il-punt aħħari tal-effikaċja primarju f'din il-prova kien il-bidla fin-numru ta' attakki ta' kataplessija ta' kull ġimġha bejn l-aħħar ġimagħtejn tal-perjodu ta' doża stabbli u l-perjodu double-blind.

Matul il-perjodu double-blind, il-bidla medjana (Q1, Q3) mil-linja baži (jigifieri l-aħħar ġimagħtejn tal-perjodu ta' doża stabbli) fin-numru ta' attakki ta' kataplessija ta' kull ġimġha kien ta' 12.71 (3.44, 19.77) għal pazjenti randomizzati għal plaċebo u 0.27 (-1.00, 2.50) għal pazjenti randomizzati għal sodium oxybate.

**Tabella 8 Sommarju tar-riżultat fl-istudju 13-005 fi tfal / adolexxenti**

Grupp ta' Trattament	Numru ta' Pazjenti	Numru ta' Attakki ta' Kataplessija ta' Kull Ġimgha (medjan)		
		Linja bażi (Jigifieri l-aħħar ġimagħtejn ta' perjodu ta' doża stabbli)	Perjodu double-blind	Bidla mil-Linja Bażi
Plaċebo	32	4.67	21.25	12.71
Sodium oxybate	31	3.50	3.77	0.27
valur p				< 0.0001

Meta saret analiżi tas-sottogrupp skont il-grupp tal-età (7-11-il sena u 12-17-il sena) għall-punt aħħari primarju, ġew osservati riżultati simili. Matul il-Perjodu ta' Trattament Double-blind, fost individwi ta' bejn 7 u 11-il sena, il-bidla medjana (Q1, Q3) mil-linja bażi fin-numru ta' attacchi ta' kataplessija ta' kull ġimgha kienet ta' 18.32 (7.58, 35.75) għal individwi randomizzati għal Plaċebo u 0.13 (-1.15, 2.05) għal individwi randomizzati għal sodium oxybate ( $p < 0.0001$ ). Matul il-Perjodu ta' Trattament Double-blind, fost individwi ta' età bejn 12 u 17-il sena, il-bidla medjana (Q1, Q3) mil-linja bażi fin-numru ta' attacchi ta' kataplessija ta' kull ġimgha kienet ta' 9.39 (1.08, 16.12) għal individwi randomizzati għal Plaċebo u 0.58 (-0.88, 2.58) għal individwi randomizzati għal sodium oxybate ( $p = 0.0044$ )

Matul il-Perjodu ta' Trattament Double-blind, il-bidla medjana (Q1, Q3) tal-punt aħħari sekondarju (bidla fil-puntegġi tal-ESS) mil-linja bażi (li seħhet fiż-Żjara 3 – it-tmiem tal-Perjodu ta' Doża Stabbli) fil-puntegġ tal-Iskala tan-Ngħas ta' Epworth għat-Tfal u għall-Adolexxenti (ESS-CHAD) kienet ta' 3.0 (1.0, 5.0) għal individwi randomizzati għal Plaċebo u 0.0 (-1.0, 2.0) għal individwi randomizzati għal sodium oxybate. Il-paragun tal-bidla fil-grad mil-linja bażi bejn it-trattamenti kien statistikament sinifikanti ( $p = 0.0004$ ) meta analizzat mill-immudellar ANCOVA li fih it-trattament bħala fattur u l-valur tal-linja bażi tal-grad bħala kovarjat. Individwi randomizzati għal Plaċebo kellhom, bħala medja, puntegġi tal-ESS (CHAD) oġhla fil-linja bażi meta mqabbla ma' dawk fuq sodium oxybate.

**Tabella 9 Sommarju tal-Puntegġ tal-ESS (CHAD) matul il-Perjodu ta' Trattament Double-blind (Popolazzjoni ta' Effikaċja)**

Grupp ta' Trattament	Numru ta' Pazjenti	Bidla fil-Puntegġ tal-ESS (CHAD) (medjan)		
		Linja bażi (Żjara 3-Tmiem il-Perjodu ta' Doża Stabbli)	Tmiem il-Perjodu ta' Trattament Double-blind (Żjara 4)	Bidla mil-Linja Bażi
Plaċebo	32	11.0	12.0	3.0
Sodium oxybate	31	8.0	9.0	0.0
valur p				0.0004

Taqsiriet: ESS (CHAD) = Skala tan-Ngħas ta' Epworth għat-Tfal u għall-Adolexxenti

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Sodium oxybate huuwa assorbit rapidament u kważi kompletament wara li jittiehed mill-ħalq; l-assorbiment idum iżjed u jittnaqqas ma' ikla għolja fiż-xaham. Huwa l-biċċa l-kbira eliminat bil-metabolizmu b'half-life ta' 0.5 sa siegħa. Il-farmakokinetika mhix linejari, b'erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni tal-plażma (AUC) versus il-kurva tal-ħin li tizzied 3.8 l-darba waqt li tirdopplja d-doża minn 4.5 g to 9 g. Il-farmakokinetika ma tinbidilx b'dożagġ ripetut.

### Assorbiment

Sodium oxybate huwa assorbit malajr wara li jittiehed mill-halq b'bijodisponibilta' ta' madwar 88 %. Il-medja ta' l-oghla koncentrazzjonijiet tal-plażma ( l-ewwel u t-tieni l-oghla) wara amministrazzjoni ta' doża kuljum ta' 9g maqsuma f'żewġt doži ekwivalenti li jinghataw erbgħa siegħat l-bogħod minn xulxin kienu ta' 78 u 142 µg/mL, rispettivament. Il-ħin medju biex jintlahaq l-oghla koncentrazzjonijiet tal-plażma ( $T_{max}$ ) kien ta' medda bejn il-0.5 sa 2 siegħat fi tmin studji farmakokinetiċi. Wara li ttiehed mill-halq, il-livelli fil-plażma ta' sodium oxybate żdiedu iżjed minn proporzjonalment meta mqabbla maż-żieda fid-doża. Doži singoli ta' iżjed minn 4.5g ma kienux studjati. It-teħid ta' sodium oxybate immedjatament wara ikla għolja fix-xaħam irrisulta f'assorbiment b'dewwmien fl-assorbiment ( $T_{max}$  medju żdied bejn 0.75 siegħa sa 2.0 siegħat) u t-tnaqis fl-oghla livell tal-plażma ( $C_{max}$ ) b'medja ta' 58% u b'esponiment sistemiku (AUC) ta' 37%.

### Distribuzzjoni

Sodium oxybate huwa sustanza idrofilika li għandha volum ta' distribuzzjoni evidenti ta' medja bejn il-190-384 mL/kg. F'koncentrazzjonijiet ta' sodium oxybate f'medda ta' 3 sa 300 µg/mL, inqas minn 1% huwa marbut mal-proteini tal-plażma.

### Bijotrasformazzjoni

Studji fl-animali juri li l-mod if jigi eliminat sodium oxybate huwa l-metaboliżmu, u jipproduċi carbon dioxide u ilma permezz taċ-ċiklu ta' tricarboxylic acid (Kreb's) u inqas importanti b'β-ossidazzjoni. Il-mod primarju jinvolve enzim li huwa marbut ma' cytosolic NADP<sup>+</sup>, GHB dehydrogenase, li jikkatalizza l-konverżjoni ta' sodium oxybate f' succinic semialdehyde, li huwa imbagħad bijotrasformat f' succinic acid bl'enzim succinic semialdehyde dehydrogenase. Succinic acid jithol fil-Krebs cycle fejn jigi metabolizzat f' carbon dioxide u ilma. Enzim tal-mitokondrion oxidoreductase ieħor, li hu transhydrogenase, jikkatalizza ukoll il-konverżjoni f' succinic semialdehyde fil-preżenza ta' α-ketoglutarate. Mod alternattiv ta' bijotrasformazzjoni jinvolve β-ossidazzjoni billi jibel 3,4-dihydroxybutyrate f' Acetyl CoA, li ukoll jithol fiċ-ċiklu tas-citric acid u jirriżulta fil-formazzjoni ta' carbon dioxide u ilma. Ebda prodott tal-metaboliżmu attiv ma' gie identifikat.

Studji *in vitro* b' mikrożomi miġbura minn fwied uman juru li sodium oxybate ma jinibixxix b'mod sinifikanti l-attività ta' iżoenzimi umani: : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A sa koncentrazzjoni ta' 3 mM (378 µg/mL). Dawn il-livelli huma konsiderevolment oghla minn livelli li ntlahqu b'doži terapewtiċi.

### Eliminazzjoni

Il-clearance ta' sodium oxybate jsir kważi kollu permezz tal-bijotrasformazzjoni f' carbon dioxide, li imbagħad jigi eliminat b'espirazżjoni. Fil-medda, inqas min 5% tal-prodott mediċinali tidher mhux mibdula fl-awrina fiż-żmien 6 sa 8 sigħat wara d-dożagġ. L-eskrezżjoni fil-ħmieg huwa negligibbli.

Popolazzjonijiet speċjali

### Anzjani

F'numru limitata ta' pazjenti t'eta' akbar minn 65 sena il-farmakokinetika ta' sodium oxybate ma kinitx differenti meta mqabbla ma dik f'pazjenti iżgħar minn 65 sena.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ewlenin ta' sodium oxybate f'individwi pedjatriċi huma l-istess bħal dawk irrappurtati fi studji farmakokinetiċi ta' sodium oxybate fl-adulti

Individwi pedjatriċi u adulti li jirċievu l-istess doża ta' mg/kg għandhom profili simili ta' koncentrazzjoni-ħin fil-plażma. (ara sezzjoni 4.2)



### Indeboliment tal-kliewi

Ma sarux studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'disfunzjoni renali għaliex il-kilwa m'għandiex sehem sinifikanti fl-eskrezjoni ta' sodium oxybate; mhux mistenni li l-funzjoni renali jkollu xi effett fuq il-farmakokinetika ta' sodium oxybate.

### Indeboliment tal-fwied

Sodium oxybate tiġi metabolizzata sinifikament qabel ma jidhol fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem (hepatic first-pass). Wara doża singola orali ta' 25 mg/kg, il-valuri ta' AUC kienu d-doppju f'pazjenti b'ċirrozi, b'clearance orali evidenti li naqas minn 9.1 minn f'adulti f'saħħithom sa 4.5 u 4.1 mL/min/kg f'pazjenti b' Class A (mingħajr axxite) u b' Class C (b'axxite) milli f'pazjenti fil-kontroll (medja  $t_{1/2}$  ta' ta' 59 u 32 versus 22 minuti). Id-doża tal-bidu għandha tiġi mnaqqsqa bin-nofs fil-pazjenti kollha b'impediment tal-fwied, u r-rispons għaž-żidiet fid-doża segwit mil-viċin (ara sezzjoni 4.2).

### Razza

L'effett ta' razza fuq il-metaboliżmu ta' sodium oxybate ma giex stimat.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina**

Ma kienx hemm xi sejbiet sinifikanti fil-kimika klinika u fil-mikro- u makropatoloġija, wara li sodium oxybate ngħata ripetutament lil firien (90 ġurnata u 26 ġimgħat) u klieb (52 ġimgħa). Sinjali kliniċi li kienu marbuta mat-trattament kienu relatati ma' sedazzjoni, konsum imnaqqas ta' l-ikel u tibil sekondarju fil-piz, żieda fil-piz tal-ġisem u tal-organi. L-espożizzjoni fil-far u fil-kelb fin-NOEL kienu inqas (~50%) minn dak fil-bniedem. Sodium oxybate ma kellux effetti mutaġeniċi u klastoġeniċi f'assays *in vitro* u *in vivo*.

Gamma Butyrolactone (GBL), pro-drug ta' GHB li kien ittestjat f' esponiment simili għal dak mistenni fil-bniedem (1.21-1.64 l-darba) kien ikklassifikat minn NTP bħala mhux karċinogeniku fil-far, minhabba żieda żgħira f' pheochromocytomas li huma diffiċli biex tintrepretahom minhabba l-mortalita' għolja fil-grupp tad-doża għolja. F'studju fuq karċenogeniċita' fil-far b'oxybate ma kienux identifikati tumuri li kienu relatati ma xi sustanza.

GHB ma kellux effetti fuq tghammir, fertilita' ġenerali u parametri ta' l-isperma u ma kellux tossiċita' fuq l-embriju u l-fetu f'firien esposti għal mhux iżjed minn 1000 /mg/kg/ġurnata ta' GHB (1.64 l-darba iżjed minn l-esponiment fil-bniedem ikkalkulata f' animali mhux tqal). Il-mortalita' fiż-żmien immedjatament qabel jew wara t-twelid kienet iżjed u l-medja tal-piz tal-ġriewi kien inqas waqt iż-żmien tat-treddiġh fl-animali tad-doża għolja F<sub>1</sub>. L-assocjazzjoni ta' dawn l-effetti fl-iżvilupp mat-tossiċita' fl-omm ma seġhetx tkun stabbilita. Fil-fniek kien osservat ftit tossiċita' fil-fetu.

Fi studju ta' tossiċità minn doži ripetuti ta' 10 ġimgħat imwettaq fuq firien ġovanili ttrattati minn jum 21 sa 90 wara t-twelid, sodium oxybate pproduċa effetti avversi inklużi mortalitajiet matul l-ewwel ġimgħa ta' trattament, meta l-animali kellhom 21 sa 27 jum, li jikkorrispondu għal età approssimattiva ta' 3-4 snin fit-tfal. Tossiċità akuta dehret f'esponimenti taħt dawk mistennija f'pazjenti pedjatriċi u l-mortalità kienet preċeduta minn sinjali kliniċi relatati ma' sodium oxybate (bradipnea, tehid tan-nifs fil-fond, attività mnaqqsa, mixja mhux ikkoordinata, rifless indebolit fuq il-lemin), f'konformità mal-farmakoloġija mistennija tagħha. Ir-raġuni għal din it-tossiċità relattivament aktar b'saħħitha matul l-ewwel ġimgħa ta' trattament mhix ċara għalkollox. Din tista' tkun relatata mal-fatt li animali żgħar jidhru li juru esponiment sistemiku oġhla minn firien ġovanili ikbar fl-età. Din tista' tkun ukoll minhabba sensitività oġhla tal-frieh għal sodium oxybate meta mqabbla ma' firien ġovanili ikbar fl-età jew firien adulti u/jew fenomenu ta' żvilupp ta' tolleranza. Ġew osservati wkoll tnaqqis fil-piz tal-ġisem u l-konsum tal-ikel b'mod simili bħal fl-adulti, b'sinjali respiratorji addizzjonali (tehid tan-nifs fil-fond u bil-mod). Sodium oxybate ma pproduċiex effetti avversi fuq it-tkabbir u l-iżvilupp sa livelli ta' esponiment 2 sa 4 darbiet oġhla mill-esponiment mistenni bid-doża massima rakkomandata f'individwi pedjatriċi (200mg/kg/jum f'pazjenti pedjatriċi b'piz tal-ġisem inqas minn 45kg jew 9g/jum għal pazjenti pedjatriċi b'piz tal-ġisem  $\geq 45$ kg).

Studji dwar drug discrimination urew li GHB jipproduċi stimulu uniku u diskriminattiv li f'ċerti aspetti huwa simili għal dak tal-alkoħol, morfina u ċerti prodotti medicinali li jikkupjaw lil GABA.

Studji fil-firien, fil-ġurdien u fix-xadini fejn kien it-teħid tal-mediċina sar minnhom stess, wrew risultiati konfliġġenti, madanakollu t-tolleranza għal GHB kif ukoll cross-tolerance għall-alkoħol u baclofen kien muri b'mod ċar fil-ġrieden.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Ilma purifikat

Malic acid għal aġġustament tal-pH

Sodium hydroxide għal aġġustament tal-pH

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin

Wara li jinfetaħ l-ewwel darba: 90 ġurnata

Wara li jiġi dilwit got-tazzi ta' dożaġġ, il-preparazzjoni għandha tintuża fi żmien 24 siegħa.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandha ebda kundizzjonijiet ta' ħażna speċjali.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu**

Flixxkun ta' tal-PET ovali ta' kulur ambra, li jiġi b'siġill tal-plastik/fojl u magħluq b'tapp li ma' jinfetaħx mit-tfal magħmul minn HDPE/polypropylene b' kisja ta' pulpwood fuq ġewwa.

Kull kaxxa fiha flixxkun wieħed ta' 180 mL soluzzjoni, adapter li jiddaħħal ġol-flixxkun, għodda bil-marki tal-kejl (siringa tal-polypropylene), żewġ tazzi ta' dożaġġ tal-polypropylene u żewġ tappijiet tal-kamin tal-HDPE li ma' jinfethux mit-tfal.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Brussel

Il-Belġju

## **8. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/312/001

## **9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI**

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 13 Ottubru 2005

Data ta' l-aħħar tiġdid: 08 Settembru 2015

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq il-website ta' l-Agenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

## B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-prodott (MAH) għandu jiżvilluppa programm edukattiv għal Xyrem biex jaċċerta li t-tobba li għandhom intenzjoni li jiktbu Xyrem għandhom għarfien tal-pożoloġija ta' Xyrem u r-riskji importanti. Il-ħames komponenti ta' dan il-programm intensiv huma:

- Il-Lista li għandu jiċċekkja Professjonista fil-Qasam tas-Saħħa (iġifieri il-formoli tal-bidu tat-treatment u żjarat ta' segwitu): li jfakkar it-tobba sabiex jiċċekkjaw li ġej:
  - a. il-kontraindikazzjonijiet, twissijiet, u prekawzjonijiet fl-SmPC u li speċifikament tagħmel enfazi li Xyrem jista' jikkawża depressjoni tas-CNS u dik respiratorja, li l-alkohol jista' jikkawża zieda fid-depressjoni tas-CNS u li Xyrem għandu potenzjal għall-abbuż.
  - b. Għal pazjenti pedjatriċi: it-tul, il-piż, it-tagħlim, l-imġiba soċjali u psikjatrika

- Mistoqsijiet Frekwenti (FAQ) għall-pazjenti (li għandhom jingħataw lil pazjent): sabiex jipprovdu lil pazjent b' risposti għal xi mistoqsijiet li jista' jkollhom dwar it-tehid ta' Xyrem.
- Istruzzjonijiet għall-pazjent dwar l-għoti ta' sodium oxybate (li għandhom jingħataw lill-pazjent): sabiex jipprovdu lil pazjent b'informazzjoni li għandha x'taqsam ma' l-użu ta' Xyrem.
- Il-gwida ta' Xyrem għal pazjenti pedjatriċi u l-indokraturi tagħhom biex tipprovdi informazzjoni dwar l-użu u l-immaniġġjar sigur ta' sodium oxybate.
- Kartuna ta' Allert tal-Pazjent (li għandha tingħata lill-pazjent): sabiex tfakkar lil pazjenti, lill-indokraturi, u tobbja dwar it-tagħrif importanti dwar is-sigurta` relatat mal-użu ta' Xyrem.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni tat-tqeghid fis-suq (MAH) stabbilixxa program ikkontrollat ta' distribuzzjoni li jtejjeb kontrolli eżistenti għal Xyrem li jhallu li jasal għand il-popolazzjoni ta' pazjenti b'narkolessija li hu intenzjonat għalihom waqt li jnaqqas ir-riskju li Xyrem imur għand dawk b'intenzjoni li jabbużaw minnu.

**ANNEX III**

**TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTA**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**Kaxxa tal-kartun u flixxun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xyrem 500 mg/mL soluzzjoni orali  
Sodium oxybate

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull mL ta' soluzzjoni fih 500 mg sodium oxybate

**3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI**

Għoli fis-sodium – ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Flixxun wieħed ta' 180 mL soluzzjoni orali

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu mill-halq.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' META JISKADI**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien 90 ġurnata wara li jinfetaħ l-ewwel darba.  
Wara dilwizzjoni fit-tazzi tad-dożaġġ, il-preparazzjoni trid tintuża fi żmien 24 siegħa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Brussel  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/312/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Xyrem 500 mg/mL (fuq il-kaxxa tal-kartun biss)

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jgħorr l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Xyrem 500 mg/mL soluzzjoni orali Sodium oxybate

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik..

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Xyrem u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Xyrem
3. Kif għandek tieħu Xyrem
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Xyrem
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Xyrem u għalxiex jintuża

Xyrem fih is-sustanza attiva sodium oxybate. Xyrem jaħdem billi jsahħaħ l-irqad ta' bil-lejl, iżda l-mekkanizmu eżatti ta' kif jaħdem mhux magħruf.

Xyrem jintuża fit-trattament ta' narkolessija b'katalessija fl' adulti, adolexxenti u tfal mill-età ta' 7 snin.

Narkolessija hija marda ta' l-irqad li tista' tinkludi attackki ta' l-irqad waqt il-hin ta' bi nhar, kif ukoll kataplessija, paralizi ta' l-irqad, alluċinazzjonijiet u irqad hażin. Kataplessija hija l-bidu ta' debolizza jew paralizi fil-muskoli mingħajr ma' tintilef il-koxjenza, wara reazzjoni emozzjonali għall-għarrieda bħal rabbja, ferħ, dahk u ħasda.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Xyrem

##### Tieħux Xyrem

- jekk inti allergiku/a għal sodium oxybate jew għal xi sustanza oħra f'din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- jekk tbat minn defiċjenza ta' succinic semialdehyde dehydrogenase ( marda metabolika rari)
- jekk tbat minn depressjoni maġġuri
- jekk qiegħed fuq trattament b' opioids jew medicini barbiturati.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Xyrem.

- jekk int għandek problemi fin-nifs jew fil-pulmun (u speċjalment jekk inti oħxon ħafna), għaliex Xyrem għandu l-potenzjal li jikkawża diffikulta' biex tieħu n-nifs;
- jekk għandek jew kellek qabel xi mard depressiv, ħsibijiet ta' suwiċidju, ansjetà, psikozi (disturb mentali li jista' jinvolvi l-alluċinazzjonijiet, diskors inkoerenti, jew imġiba diżorganizzata u aġitata) jew disturb bipolari
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb, ipertensjoni (pressjoni għolja), problemi fil-fwied jew fil-kliwi għaliex id-doża tiegħek jista' jkun li trid tiġi aġġustata;
- jekk qatt qabel abbużajt bid-droga
- jekk tbat minn epilessija l-użu ta' Xyrem mhux rikkmandat f'din il-kondizzjoni

- jekk għandek porfirja (mard metabolika mhux komuni)

Jekk xi waħda minn dawn ta' fuq tapplika għalik, għid lit-tabib tiegħek qabel tieħu Xyrem.

Waqt li qed tieħu Xyrem, jekk ikollok esperjenza ta' tpixxija fis-sodda w inkontinenza (kemm ta' l-awrina u kemm tal-ħmieġ), konfużjoni, alluċinazzjonijiet, episodji ta' sonnambulanza jew ħsibijiet anormali, għandek tgħid lit-tabib tiegħek mall-ewwel. Dawn l-effetti m'humix komuni, u meta jiġru s-soltu jkunu ħfief u moderati.

Jekk inti anzjan, it-tabib tiegħek ha jsegwi l-kondizzjoni tiegħek b'attenzjoni sabiex jara jekk Xyrem huwiex qed ikollu l-effett meħtieġ.

Xyrem għandu potenzjal għall-abbuż magħruf sew. Graw każi ta' dipendenza wara l-użu illeċitu ta' sodium oxybate.

It-tabib tiegħek ser jistaqsik jekk qatt abbużajtx b'xi drogi qabel ma tibda tyieħu Xyrem u waqt li qed tuża din il-mediċina.

### **Tfal u adolexxenti**

Xyrem jista' jittiehed minn adolexxenti u tfal mill-età ta' 7 snin meta jkollhom piż ta' aktar minn 15-il kg.

Xyrem ma jistax jittiehed minn tfal taħt l-età ta' 7 snin jew ta' piż inqas minn 15-il kg.

Jekk inti tifel/tifla jew adolexxent/a, it-tabib tiegħek se jimmonitorja l-piż tal-ġisem tiegħek regolarment.

Waqt li t-tabib ikun qed jaġġusta d-doża li tista' tieħu numru ta' ġimgħat, il-ġenitur/l-indokraturu għandhom jimmonitorjaw bir-reqqa n-nifs tal-wild matul l-ewwel saġhtejn wara t-tehid ta' sodium oxybate biex jivvalutaw jekk hemmx xi anormalità fit-tehid tan-nifs, pereżempju waqfien tat-tehid tan-nifs għal żmien qasir waqt l-irqad, tehid tan-nifs storbjuż u kulur jaġhti fil-blu tax-xufftejn u tal-wiċċ. Jekk tkun osservata anormalità fi-tehid tan-nifs għandu jiġi mfittex appoġġ mediku u t-tabib għandu jiġi infurmat malajr kemm jista' jkun. Jekk tiġi nnotata xi anormalità wara l-ewwel doża, it-tieni doża m'għandhiex tingħata. Jekk ma tiġi nnotata l-ebda anormalità, it-tieni doża tista' tingħata. It-tieni doża m'għandhiex tingħata qabel 2.5 sigħat jew aktar tard minn 4 sigħat wara l-ewwel doża.

Jekk kellek jew qed ikollok sentimenti ta' dwejjaq partikolarment jekk tħossok imdejjaq ħafna jew tlift l-interess fil-ħajja huwa importanti li tgħid lit-tabib jew lill-indokratur tiegħek.

### **Mediċini oħra u Xyrem**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew jista' jkun li ħadt xi mediċini oħra.

Partikolarment, Xyrem m'għandux jittiehed flimkien ma' mediċini li jikkawżaw l-irqad u mediċini li jnaqqsu l'attività tas-sistema ċentrali nervuża (is-sistema ċentrali nervuża hija dik il-parti tal-ġisem relatata mal-moħħ u l-ispina dorsali).

Għid ukoll lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tkun qed tieħu xi mediċini minn dawn it-tip li ġejjin:

- mediċini li jżidu l'attività tas-sistema ċentrali nervuża
- antidepressanti
- medicines li jistgħu jkunu proċessati bl-istess mill-ġisem bl-istess mod (eż, valproate, phenytoin jew ethosuximide li jintużaw fit-trattament tal-aċċessjonijiet)
- topiramate (li jintuża fit-trattament tal-epilessija)

Jekk qed tieħu Valproate, id-doża ta' kuljum ta' Xyrem tiegħek għandha bżonn tiġi aġġustata (ara sezzjoni 3) għaliex tista' twassal għal interazzjonijiet bi Valproate.

## **Xyrem ma' alkohol**

M'għandekx tixrob alkohol waqt li tkun qiegħed tieħu Xyrem, għaliex l-effett tiegħu jista' jizzied.

## **Tqala u Treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tradda', taħseb li int tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-medicina.

Kien hemm ftit hafna nisa li hadu Xyrem f'xi żmien waqt it-tqala u xi ftit minnhom kellhom abort spontanju. Ir-riskju li teiħu Xyrem waqt it-tqala mhux magħruf, u għalhekk l-użu ta' Xyrem fin-nisa tqal jew fin-nisa li qed jippruvaw joħorgu tqal mhux rikkmandat.

Il-pazjenti li jkunu fuq Xyrem m'għandhomx iredgħu peress li huwa magħruf li Xyrem jispiċċa fil-halib tas-sider Bidliet fl-irqad ġew osservati f'trabi li mreddgħin min ommijiet esposti.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Xyrem ser ikollu effett fuqek jekk issuq jew tagħmel użu minn għodda jew magni. Għal mill-inqas sitt sigħat wara li tieħu Xyrem, m'għandekx issuq karozza, thaddem magni kbar, jew tagħmel xi attività` li hi perikoluża jew li għandha bżonn li wieħed ikun viġilanti. Meta tibda tieħu Xyrem, sakemm tkun taf jekk jagħmlekk bi ngħas il-ġurnata ta' wara, uża attenzjoni estrema waqt li tkun qed issuq karozza, thaddem magni kbar, jew tagħmel xi attività` li hi perikoluża jew li għandha bżonn li wieħed ikun viġilanti.

Għal pazjenti pedjatriċi, it-tobba, il-ġenituri jew l-indokraturi huma avżati li l-hin ta' stennija għat-twettiq ta' attivitajiet li jehtiegu viġilanza mentali, koordinazzjoni motorika jew kwalunkwe attività` li jista' jkollha riskju fiżiku jista' jkollu jkun itwal minn 6 sigħat, skont is-sensittività` individwali.

## **Xyrem fih sodium**

Din il-medicina fiha 182.24 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull gramma. Dan huwa ekwivalenti għal 9.11% tal-ammont massimu rakkmandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek bżonn 2 g ta' sodium oxybate (Xyrem) jew aktar kuljum għal perjodu fit-tul, speċjalment jekk ingħatalek parir biex issegwi dieta baxxa mill-melħ (sodium).

## **3. Kif għandek tieħu Xyrem**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina eżattament kif qallek it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Huwa importanti li tuża biss is-siringa pprovduta fil-kaxxa meta tipprepara dozi ta' Xyrem. Is-siringa ta' Xyrem għandha żewġ skali ta' kejl differenti, skala waħda tista' tkun iktar ta' għajjnuna għalik mill-oħra skont liema doża t-tabib tiegħek ordnalek. Meta thares lejn kull skala se tara liema waħda tipprovidi l-marka eżatta għad-doża tiegħek.

### **Adulti – li jieħdu Xyrem waħdu**

- Għall-adulti, id-doża tal-bidu rrikmandata hija ta' 4.5 g kull jum, li tingħata f'żewġ dozi separati ta' 2.25 g.
- It-tabib għandu mnejn iżid id-doża tiegħek għall-massimu ta' 9 g kull jum li tingħata f'żewġ dozi separati ta' 4.5 g.
- Hu Xyrem mill-halq darbtejn kull lejl:
  - Hu l-ewwel doża kif tithol gos-sodda u t-tieni doża minn 2½ sa 4 sigħat wara. Jista' jkun ikollok tagħmel żveljarin biex tkun ċert li tqum għat-tieni doża.
  - L-ikel inaqqas l-ammont ta' Xyrem li ġismek jassorbi. Għalhekk, l-aħjar tieħu Xyrem f'ħinijiet fissi, sagħtejn sa 3 sigħat wara li tiekol.
  - Ipprepara iż-żewġ dozi qabel tithol torqod.
  - Hu d-dozi sa 24 siegħa wara l-preparazzjoni.

**Adolexxenti u tfal li għandhom 7 snin u aktar li jiżnu 15-il kg jew aktar - li jiehdu Xyrem wahdu**  
Għal dawk li għandhom 7 snin u aktar li jiżnu 15-il kg jew aktar, tabib se jaħdem id-doża t-tajba bbażata fuq il-piż tal-ġisem tiegħek.

It-tabib tiegħek se jaħdem id-doża t-tajba għalik. Taqbiżx id-doża preskritta għalik.

### **Adulti - li jiehdu Xyrem ma' Valproate**

Jekk qed tiehu valproate flimkien ma' Xyrem, id-doża ta' Xyrem ser tiġi agġustata mit-tabib tiegħek.

- Għall-adulti, id-doża tal-bidu rikkmandata għal Xyrem, meta jintuża ma' Valproate, hija ta' 3.6 g kull jum, li tingħata bhala żewġ doži separati ta' 1.8 g.
- Hu l-ewwel doża meta tidhol ġos-sodda u t-tieni doża 2½ sa 4 siegħat wara.

### **Adolexxenti u tfal minn 7 snin 'il fuq li jiżnu 15-il kg jew aktar - li jiehdu Xyrem ma' Valproate**

Jekk qed tiehu Valproate flimkien ma' Xyrem, id-doża ta' Xyrem se tiġi adattata mit-tabib tiegħek.

### **Problemi fil-kliewi jew fil-fwied**

- Jekk għandek problema fil-kliewi, għandek tikkonsidra ir-rikkmandazzjoni li tnaqqas sodium (melh) fid-dieta. Jekk għandek problemi fil-fwied, id-doża tal-bidu għandha tiġi maqsuma minn nofs. It-tabib tiegħek jista' jziedlek id-doża tiegħek gradwalment.

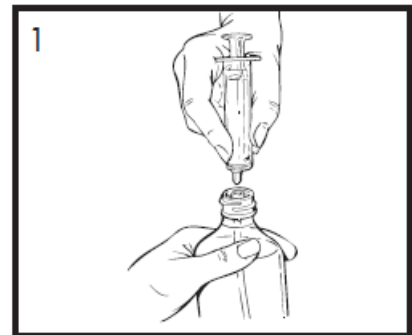
### Struzzjonijiet ta' kif tiddilwa Xyrem

L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegaw kif tipprepara Xyrem. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u imxi magħhom pas pas. Thallix it-tfal jippreparaw Xyrem.

Biex jgħinuk, il-kaxxa ta' Xyrem fiha flixxun wiehed ta' mediċina, siringa tal-kejl (b'żewġ skali ta' kejl differenti) u żewġ tazzi tad-dożaġġ b'tappijiet li ma jinfethux mit-tfal.

#### **Pass 1**

- Neħhi it-tapp tal-flixxun billi timbotta l-isfel waqt li ddawwar it-tapp kontra l-arloġġ (lejn ix-xellug).
- Wara li tneħhi t-tapp, poġġi l-flixxun wieqaf fuq il-wieċ tal-mejda.
- Il-flixxun jkollu sigill tal-fojl miksi bil-plastik fuq, li jrid jitneħha qabel ma tuża l-flixxun għall-ewwel darba.
- Waqt li żzomm il-flixxun fil-pożizzjoni wieqfa, daħhal l-adapter li jithol ġol-flixxun f'għonq il-flixxun. Din hemm bżonn issir biss l-ewwel darba li jinfetaħ il-flixxun. L-adapter jista' jithalla ġol-flixxun bil-lest għad-drabi l-oħra li jintuża.



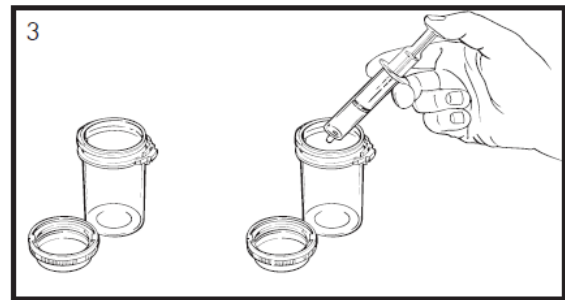
#### **Pass 2**

- Imbagħad, daħhal il-ponta tas-siringa tal-kejl fil-fetha ċentrali tal-flixxun u mbotta bis-sod l-isfel.
- Waqt li tkun qed iżzomm il-flixxun u s-siringa b'idejk wahda, tella' d-doża preskritta bl'id l-oħra billi tiġbed il-planger. NOTA: Il-mediċina ma tingibitx ġos-siringa jekk ma żzommx il-flixxun fil-pożizzjoni wieqaf.



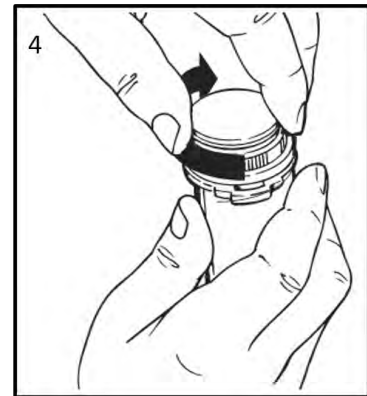
### Pass 3

- Nehhi s-siringa mill-fetha ċentrali tal-flixxun.
- Battal il-medicina minn gos-siringa għal go wahda mit-tazzi ta' dożaġġ provduti billi timbotta fuq il-planger. Irrepeti dan il-pass għat-tieni tazza ta' dożaġġ.
- Imbagħad žid madwar 60 mL ta' ilma f' kull tazza ta' dożaġġ (60 mL huwa madwar 4 imgharef)



### Pass 4

- Poġġi t-tappijiet provduti fuq it-tazzi ta' dożaġġ u dawwar iż-żewġt tappijiet lejn il-lemin sakemm ifaqqa' u jissakkar fil-pożizzjoni li ma jistax jinfetaħ mit-tfal (Attenzjoni: peress li t-tapp tat-tazza ta' dożaġġ huwa reversibbli, wara li jinstitema' l-ħoss tat-tfaqqiġh biss jiġi żgurat li t-tapp huwa magħluq b' mod li ma jistax jinfetaħ mit-tfal).
- Laħlah is-siringa bl-ilma.



- Qabel eżatt ma tithol torqod:
  - Il-pazjenti adulti għandhom ipoġġu t-tieni doża fejn is-sodda tagħhom.
  - Il-ġenitur jew l-indokatur tal-adolesxenti u tfal li għandhom minn 7 snin 'il fuq m'għandhomx iħallu t-tieni doża hdejn is-sodda tal-wild jew fejn il-wild jista' jilhaqha faċilment.
  - Jista' jkun li jkollok bżonn tagħmel żveljarin sabiex tkun tista' tqum sabiex tiehu t-tieni doża tiegħek mhux qabel 2½ siegħa u mhux aktar tard minn 4 sigħat wara l-ewwel doża tiegħek.

#### Imbagħad:

- Nehhi t-tapp minn fuq l-ewwel tazza ta' dożaġġ billi tagħfas l-isfel fuq l-ilsien li jagħlaq biex it-tapp ma jinfetaħx mit-tfal, u dawwar kontra l-arloġġ (lejn ix-xellug).
- Ixrob l-ewwel doża kollha waqt li tkun fis-sodda, erga' għalaq it-tazza, imbagħad imtedd mal-ewwel. Għal tfal li jorqdu aktar minn 8 sigħat iżda inqas minn 12-il siegħa, l-ewwel doża tisa' tingħata wara li l-wild ikun ilu rieqed għal siegħa sa sagħtejn.
- Meta tqum jew tqajjem lill-wild tiegħek 2 ½ sa 4 sigħat wara, nehhi it-tapp mit-tieni tazza ta' dożaġġ. Waqt li tkun bil-qegħda fis-sodda, ixrob it-tieni doża kollha eżatt qabel ma tkun ser terġa' timtedd biex terġa' torqod. Għalaq it-tieni tazza bit-tapp.

Jekk thoss li l-effett ta' Xyrem huwa qawwi wisq jew jew dgħajjed wisq, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### Jekk tiehu Xyrem aktar milli suppost

Is-sintomi meta jittiehed aktar Xyrem milli suppost jistgħu jinkudu aġitazzjoni, konfużjoni, moviment indebolit, nifs indebolit, vizjoni mċajpra, ħafna għaraq, uġiġh ta' ras, rimettar, koxjenza mnaqqsa li tista' twassal għal koma u attakk ta' puplesija, għatx eċċessiv, bughawwieġ fil-muskoli u dgħufija. Jekk tiehu iżjed Xyrem milli ġie ordnat lilek, jew tiehu iżjed bi zball, fittex li tiehu għajnuna medika ta' emergenza mall-ewwel. Għandek tiehu miegħek l-flixxun bit-tikketta tal-medicina, anke jekk ikun vojta.

#### Jekk tinsa tiehu Xyrem

Jekk tinsa tiehu l-ewwel doża, ħudha kif tiftakar u imbagħad kompli bħal qabel. Jekk tinsa tiehu t-tieni doża, aqbes dik id-doża u terġax tiehu Xyrem qabel l-ghada bil-lejl. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tiehu.



### **Jekk m'intix ċert jekk hadtx Xyrem**

Jekk għandek dubju dwar l-għoti ta' doża, m'għandekx terġa' tagħti d-doża biex tnaqqas ir-riskju ta' doża eċċessiva

### **Jekk tiegħaf tiehu Xyrem**

Għandek tibqa tiehu Xyrem sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Jista' jkun li tinduna li l-attakki ta' kataplessija jergħu jibdew jekk titwaqqaf il-medicina tiegħek u li jibda jkollok nuqqas ta' irqad, uġiġħ ta' ras, anzjeta` sturdament, problemi ta' rقاد, nagħas, allucinazzjonijiet u ħsibijiet anormali. Jekk tiegħaf tiehu Xyrem għal iżjed minn 14 il-gurnata konsekuttiva, għandek tkellem lit-tabib tiegħek għaliex għandek terġa' tibda tiehu Xyrem b'doża mnaqqsa.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji li jista' jkollu**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawn normalment ikunu ħfief jew moderati.

**Adulti - l-iktar effetti sekondarji komuni osservati fi studji kliniċi** (li jseħħu f' 10% sa 20% tal-pazjenti):

- sturdament
- dardir
- uġiġħ ta' ras.

Jekk tesperjenza xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

**Tfal u adolexxenti - l-iktar effetti sekondarji komuni osservati fi studju kliniku:**

- tixrib tas-sodda (18.3%)
- dardir (12.5%)
- rimettar (8.7%)
- tnaqqis fil-piż (8.7%)
- tnaqqis fl-aptit (6.7%)
- uġiġħ ta' ras (5.8%)
- sturdament (5.8%)
- ħsibijiet ta' suwiċidju (1%)
- thossok ma tiflaħx mentalment (telf ta' kuntatt mar-realtà) (1%)

Jekk tesperjenza xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji, **għid lit-tabib tiegħek minnufih**

L-effetti sekondarji fl-adulti u fit-tfal huma l-istess. Jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn taht, għid lit-tabib tiegħek minnufih:

*Komuni ħafna (jistgħu jaffetwaw iżjed minn wieħed minn kull 10 persuni):*

- dardir
- sturdament
- uġiġħ ta' ras

*Komuni (jistgħu jaffetwaw sa 1 minn 10 persuni):*

- problemi fl-irqad inkluż insomnja, ħolm anormali, paralizi tal-irqad, nagħas, ħmar il-lejl, mixi fl-irqad, tixrib tas-sodda, nagħas eċċessiv binhar, diffikultà biex torqod f'nofs il-lejl
- thossok fis-sakra, tregħid, konfużjoni / diżorjentament, vista mċajpra, disturb tal-bilanċ, waqgħa, sensazzjoni ta' "tidwir" (vertigini),
- thoss il-qalb thabbat, žieda fil-pressjoni tad-demem, qtugħ ta' nifs
- rimettar, uġiġħ fl-istonku, dijarea

- anoressija, tnaqqis fl-aptit, telf ta' piż
- dgħufija, għeja, sedazzjoni
- għaraq
- dipressjoni
- bugħawwieg fil-muskoli, nefha
- ugiġh fil-ġogi, ugiġh fid-dahar
- disturb fl-attenzjoni, sensittività disturbata b'mod partikolari għall-mess, sensazzjoni ta' mess anormali, toġhma anormali
- ansjetà, nervoziżmu
- inkontinenza tal-awrina
- inhir, kongestjoni tal-imnieher
- raxx
- infjammazzjoni tas-sinus, infjammazzjoni tal-imnieher u l-gerżuma

*Mhux komuni (jistgħu jaffteaw sa 1 minn 100 persuna):*

- psikożi (disturb mentali li jista' jinvolvi alluċinazzjonijiet, diskors inkoerenti, jew imġiba diżorganizzata u aġitata)
- paranojja, ħsibijiet anormali, alluċinazzjoni, aġitazzjoni, attentat ta' suwiċidju
- diffikultà biex torqod, irrekwitezza fis-saqajn
- tinsa
- mijoklonus (kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli)
- passaġġ involontarju tal-ippurgar
- sensittività eċċessiva

*Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):*

- konvulżjoni
- fond jew rata mnaqqsa tat-tehid tan-nifs, waqfien qasir tat-tehid tan-nifs waqt l-irqad
- ħorriqija
- ħsibijiet ta' suwiċidju, delużjoni, ħsibijiet ta' twettiq ta' atti vjolenti (inkluż ħsara lil haddiehor)
- irritabilità, aggressjoni
- burdata ewforika
- attakk ta' paniku
- manija / disturb bipolari
- ħalq xott, deidrazzjoni
- wiċċ li jintefaħ (anġjoedema)
- bruxiżmu (theżiż tas-snien u għafis tax-xedaq)
- pollakjurija / urġenza għall-mitturazzjoni (tiżdied il-ħtieġa li tgħaddi l-awrina)
- tinnitus (ħoss fil-widnejn bħal ċempil jew żanzin)
- disturb tal-ikel relatat mal-irqad
- żieda fl-aptit
- telf mis-sensi
- diskinesija (eż. movimenti anormali, mhux ikkontrollati tad-dirġajn/tar-riġlejn)
- brija
- żieda fl-aptit sesswali
- notturnja (bżonn eċċessiv li tgħaddi l-awrina billejl)
- sensazzjoni ta' fgar

Jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq, **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' **Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Xyrem

Żomm din il-mediċina fejn ma jidhirx u ma jintahaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-flixxkun wara (EXP). Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Wara d-dilwizzjoni fit-tazzi ta' dożaġġ, il-preparazzjoni għandha tintuża fi żmien 24 siegħa. Għandek tarmi dak li jkun fadal fil-flixxkun, wara 90 ġurnata li tkun ftaħt flixxkun ta' Xyrem.

Irritorna xi mediċina li ma ntużatx l-ispizerija jew staqsi lil ispiżjar dwar kif għandek tarmiha. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Xyrem:

- Is-sustanza attiva hi sodium oxybate. Kull mL fih 500 mg ta' sodium oxybate.
- Is-sustanzi l-oħra huma ilma purifikat, malic acid u sodium hydroxide.

### Id-Dehra ta' Xyrem u l-kontenuti tal-pakkett

Xyrem issibu fi flixxkun tal-plastik ta' kulur ambra ta' 240 mL li fih 180 mL ta' soluzzjoni orali, u li jkun magħluq b'tapp li ma jifthuhx it-tfal. Il-flixxkun jiġi b'sigill tal-fojl miksi bil-plastik, li qiegħed fuq il-flixxkun taħt it-tapp. Kull kaxxa fiha flixxkun wieħed, adapter li jiġi mdaħħal għol-flixxkun (PIBA), siringa tal-kejl tal-plastik u żewġ tazzi għad-dożaġġ b'tappijiet li ma jifthuhomx it-tfal. Xyrem huwa soluzzjoni ċara għal kemmxejn tkanġi.

### Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussel, Il-Belġju.

### Il-Manifattur:

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

Għandek tirċievi Pakkett ta' Informazzjoni minn għand it-tabib tiegħek, li tinkludi ktejjeb li jurik kif tieħu l-mediċina, fuljett ta' taġhrif għall-pazjent b'Mistoqsijiet Frekwenti u Kartuna ta' Allert tal-pazjent.

Għal kull taġhrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

UCB Pharma S.A. /N.V.

Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

#### Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: +358 9 2514 4221

#### България

Ю СИ БИ Търговско представителство

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

#### Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

#### Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 42 - (0) 221 773 411

#### Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

**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

**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.  
Sími: +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

**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 8000

**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 S.A. Reprezentantă  
Tel: + 40 (21) 260 03 30

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

UCB s.r.o., organizačná zložka  
Tel: + 42 - (1) 259 202 020

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

<-----