

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xyrem 500 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție conține oxibat de sodiu 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluția orală este limpede până la slab opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul narcolepsiei cu cataplexie la pacienții adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 7 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și apoi continuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul narcolepsiei. Medicii trebuie să respecte cu strictețe contraindicațiile, atenționările și precauțiile.

Doze

Adulți

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

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

Dacă se utilizează în mod concomitent oxibat de sodiu și valproat (vezi pct. 4.5), se recomandă o scădere cu 20% a dozei de oxibat de sodiu. Doza inițială recomandată pentru oxibatul de sodiu, atunci când este utilizat concomitent cu valproat, este de 3,6 g/zi, administrată oral în două prize egale de aproximativ 1,8 grame. Dacă utilizarea concomitentă este justificată, trebuie monitorizate răspunsul pacientului și tolerabilitatea, iar doza trebuie adaptată în mod corespunzător (vezi pct. 4.4).

Întreruperea tratamentului cu Xyrem

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

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Insuficiență hepatică

Doza inițială trebuie să fie redusă la jumătate (înjumătățită) la toți pacienții cu insuficiență hepatică, iar răspunsul la creșterea dozelor trebuie monitorizat cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

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

Copii și adolescenți

Adolescenți și copii cu vârsta de 7 ani și peste și greutatea corporală minimă de 15 kg:

Xyrem este administrat oral de două ori pe noapte. Recomandările privind administrarea dozelor sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1 Inițierea dozei recomandate de oxibat de sodiu și titrarea pentru pacienții pediatrici

| Greutatea pacientului | Doza zilnică totală inițială (administrată în 2 doze fracționate)* | Schema de titrare (la efectul clinic) | Doza zilnică totală maximă recomandată |
|-----------------------|--|---------------------------------------|--|
| 15 kg - <20 kg | ≤ 1 g/zi | ≤ 0,5 g/zi/săptămână | 0,2 g/kg/zi |
| 20 kg - <30 kg | ≤ 2 g/zi | ≤ 1 g/zi/săptămână | |
| 30 kg - <45 kg | ≤ 3 g/zi | ≤ 1 g/zi/săptămână | |
| ≥ 45 kg | ≤ 4,5 g/zi | ≤ 1,5 g/zi/săptămână | 9 g/zi |

*La culcare și între 2,5 și 4 ore mai târziu. Pentru copiii care dorm mai mult de 8 ore pe noapte, oxibatul de sodiu poate fi administrat după ora de culcare, în timp ce copilul se află în pat, în două doze egale divizate, la 2,5 până la 4 ore.

Doza trebuie titrată treptat în funcție de eficacitate și tolerabilitate (vezi pct. 4.4). Se recomandă o perioadă minimă de una până la două săptămâni între creșterile de doză. Recomandările privind dozele de oxibat de sodiu (doza inițială, schema de titrare și doza maximă) pentru pacienții pediatrici se bazează pe greutatea corporală. Prin urmare, pacienților trebuie să li se verifice greutatea corporală la intervale regulate, în special în timpul titrării, pentru a se asigura că se administrează doza adecvată de oxibat de sodiu.

Doza zilnică totală maximă recomandată este de 0,2 g/kg/zi la pacienții copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 45 kg. Pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea de 45 kg sau mai mult, doza zilnică totală maximă este de 9 g/zi.

Dacă se utilizează concomitent oxibat de sodiu și valproat de sodiu (vezi pct. 4.5), se recomandă o scădere a dozei de oxibat de sodiu cu 20%, de exemplu 4,8 g/zi în loc de 6 g/zi.

Siguranța și eficacitatea administrării oxibatului de sodiu la copii cu vârsta sub 7 ani nu au fost stabilite și, prin urmare, oxibatul de sodiu nu este recomandat sub vârsta de 7 ani. Nu trebuie să se administreze oxibat de sodiu copiilor cu greutatea sub 15 kg.

Mod de administrare

Xyrem trebuie administrat pe cale orală chiar la culcare și din nou la 2,5- 4 ore mai târziu. Se recomandă ca ambele doze de Xyrem să fie preparate înainte de culcare. Xyrem este disponibil

împreună cu o seringă gradată și 2 măsuri dozatoare a 90 ml cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare doză măsurată de Xyrem trebuie introdusă în măsura dozatoare și diluată cu 60 ml apă înainte de ingestie. Deoarece alimentele reduc semnificativ biodisponibilitatea oxibatului de sodiu, atât pacienții adulți cât și pacienții copii și adolescenți trebuie să ia masa cu cel puțin câteva (2-3) ore înainte de administrarea primei doze de Xyrem înainte de culcare. Pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți trebuie să respecte întotdeauna același interval de administrare a dozelor în raport cu mesele. Dozele trebuie administrate într-un interval de 24 de ore de la preparare, iar în caz contrar trebuie eliminate.

4.3 Contraindicații

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

Pacienții cu depresie majoră.

Pacienții cu deficit de dehidrogenază a semialhidei succinice.

Pacienții în tratament cu opioide sau barbiturice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Xyrem are potențial de a induce deprimare respiratorie

Deprimarea respiratorie și a SNC

Oxibatul de sodiu are, de asemenea, potențial de a produce deprimare respiratorie. Pacienții trebuie evaluați înainte de tratament pentru depistarea apneei de somn și decizia de administrare a tratamentului trebuie cântărită cu atenție. Apneea și deprimarea respiratorie au fost observate la un voluntar sănătos după administrarea în condiții de repaus alimentar a unei doze unice de 4,5 g (dublu față de doza inițială recomandată). În timpul supravegherii ulterioare punerii pe piață s-a observat că utilizarea oxibatului de sodiu poate predispune pacienții la senzația de sufocare în timpul somnului. Pacienții trebuie chestionați referitor la semnele de deprimare a SNC sau a respirației. Este necesară o atenție specială în cazul pacienților cu o afecțiune respiratorie subiacentă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de deprimare respiratorie în timpul tratamentului. Din cauza riscului crescut de apariție a apneei în somn, pacienții cu indicele de masă corporală (IMC) ≥ 40 Kg/m² trebuie să fie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului cu oxibat de sodiu.

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

- *Benzodiazepine*
Dată fiind posibilitatea de creștere a riscului deprimării respiratorii, utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor și oxibatului de sodiu trebuie evitată.
- *Alcool etilic și medicamente deprimante SNC*
Utilizarea combinată a alcoolului etilic sau a oricărui medicament deprimant al SNC, împreună cu oxibatul de sodiu, poate avea ca rezultat potențarea efectelor deprimante SNC ale oxibatului de sodiu, precum și un risc crescut de deprimare respiratorie. De aceea, pacienții trebuie să fie atenționați să nu utilizeze alcool etilic împreună cu oxibat de sodiu.
- *Inhibitori ai gama-hidroxi-butirat (GHB) dehidrogenazei*
Este necesară precauție la pacienții care sunt tratați concomitent cu valproat sau alți inhibitori ai GHB dehidrogenazei, deoarece s-au observat interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice atunci când oxibatul de sodiu este administrat concomitent cu valproat (vezi pct. 4.5). Dacă utilizarea concomitentă este justificată, trebuie luată în considerație ajustarea

dozelor (vezi pct. 4.2). În plus, trebuie monitorizate răspunsul pacientului și tolerabilitatea, iar doza trebuie să fie adaptată în mod corespunzător.

- *Topiramat*

Au existat observații clinice ale unor cazuri de comă și creșterea concentrației plasmatică a GHB după administrarea concomitentă a oxibatului de sodiu cu topiramat. De aceea, pacienții trebuie să fie atenționați să nu utilizeze topiramatul împreună cu oxibat de sodiu (pct. 4.5).

Potentialul de toxicomanie și dependență

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

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

Pacienții cu porfirie

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

Evenimente neuropsihiatrice

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

Apariția depresiei în cazul pacienților tratați cu oxibat de sodiu necesită evaluare atentă și imediată. Pacienții care au prezentat în antecedente tulburări afective (inclusiv boli depresive, anxietate și tulburare bipolară), tenativă de suicid și psihoză trebuie monitorizați cu atenție sporită pentru a se observa apariția simptomelor de depresie și/sau a ideii de suicidare pe durata tratamentului cu oxibat de sodiu. Utilizarea oxibatului de sodiu este contraindicată în caz de depresie majoră (vezi pct.4.3).

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

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

Copii și adolescenți

Monitorizare în timpul fazei de titrare

Tolerabilitatea pacientului, în special în ceea ce privește potențialele semne ale sistemului nervos central și ale detresei respiratorii, trebuie monitorizată cu atenție cu fiecare creștere a dozei în timpul titrării. Monitorizarea atentă trebuie să includă faptul că părintele/îngrijitorii observă respirația copilului după administrarea de oxibat de sodiu pentru a evalua dacă există anomalii în respirație în primele două ore, de exemplu respirație aspră, apnee de somn, cianoză a buzelor/feței. Dacă se observă o anomalie în respirație, trebuie solicitată asistența medicală. Dacă se observă o anomalie după prima doză, a doua doză nu trebuie administrată. Dacă nu se observă nicio anomalie, a doua doză

poate fi administrată. A doua doză nu trebuie administrată mai devreme de 2,5 ore sau mai târziu de 4 ore după prima doză. În cazuri individuale, de exemplu dacă nu este sigur că părintele/îngrijitorii pot gestiona monitorizarea atentă, conform descrierii, oxibatul de sodiu nu este recomandat decât dacă se poate organiza supravegherea medicală a tratamentului.

Dacă există îndoieli cu privire la administrarea unei doze, nu readministrați doza, pentru a reduce riscul de supradozaj.

Scădere în greutate

Scăderea în greutate este frecventă în rândul pacienților tratați cu oxibat de sodiu (vezi pct. 4.8). Pentru pacienții pediatrici este important ca greutatea să fie verificată la intervale regulate, în special în timpul titrării dozei, pentru a se asigura faptul că se administrează doza adecvată de oxibat de sodiu (vezi pct. 4.2).

Evenimente neuropsihiatrice

Pentru copii și adolescenți trebuie să se acorde o atenție suplimentară pentru a evalua orice potențiale idei suicidare sau semne depresive înainte de a începe tratamentul cu oxibat de sodiu (vezi pct. 4.8) și pentru a monitoriza orice evenimente emergente terapeutice.

Alcool și substanțe care deprimă SNC

Având în vedere riscul consumului de alcool în rândul adolescenților, se reține că alcoolul poate crește în continuare efectele deprimante asupra SNC și respirației ale oxibatului de sodiu la copiii/adolescenții care iau oxibat de sodiu (vezi pct. 4.5).

Aportul de sodiu

Acest medicament conține 182,24 mg sodiu pe 1 g de oxibat de sodiu, echivalent cu 9,11% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 82% din doza maximă zilnică recomandată de OMS pentru sodiu.

Se consideră că Xyrem are un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

Recomandările de reducere a aportului de sodiu trebuie luate în considerare în conducerea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială sau funcție renală alterată (vezi pct. 4.2 și 4.9).

Pacienți vârstnici

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

Pacienți cu epilepsie

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

Efectele de rebound și sindromul de întrerupere

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

Materiale educaționale

Pentru a ajuta medicii care efectuează prescrierea, precum și pacienții/îngrijitorii cu privire la informațiile importante privind Xyrem, acestora li se vor furniza materiale educaționale. În special, materialele vor consolida faptul că, pentru pacienții pediatrici, trebuie efectuată o evaluare inițială a

pacientului în ceea ce privește creșterea și capacitatea de învățare și că, în plus față de orice reacții adverse, orice modificări comportamentale (sociale și educaționale) trebuie raportate furnizorului de servicii medicale al copilului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Sedative hipnotice

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

Tramadol

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

Antidepresive

Studiile la adulți sănătoși privind interacțiunile medicamentoase au demonstrat că nu există interacțiuni farmacocinetice între oxibatul de sodiu (o doză unică de 2,25 g) și antidepresive, clorhidratul de protriptilină (o doză unică de 10 mg) și duloxetin (60 mg la starea de echilibru). Nu s-a observat niciun efect suplimentar asupra somnolenței atât în cazul administrării doar a oxibatului de sodiu în doză unică (2,25 g) cât și în cazul administrării oxibatului de sodiu (2,25 g) în combinație cu duloxetina (60 mg la stare de echilibru). Antidepresivele au fost utilizate în tratamentul cataplexiei. Un posibil efect aditiv al antidepresivelor și oxibatului de sodiu nu poate fi exclus. Frecvența reacțiilor adverse a crescut când oxibatul de sodiu a fost administrat concomitent cu antidepresive triciclice.

Modafinil

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

Omeprazol

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

Ibuprofen

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

Diclofenac

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

Inhibitori ai GHB dehidrogenazei

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

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

Topiramat

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Datele obținute de la un număr limitat de gravide expuse în primul trimestru de sarcină indică posibilitatea unui risc crescut de avort spontan. Până în prezent nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Datele limitate referitoare la utilizarea la gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu arată toxicitate malformativă fetală/neonatală a oxibatului de sodiu.

Utilizarea oxibatului de sodiu nu este recomandată în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

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

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

Pentru pacienții pediatrici, medicii și părinții sau îngrijitorii sunt sfătuiți ca, dacă raportul zilnic între doză și greutatea corporală depășește 0,1 g/kg/zi, durata de așteptare poate fi mai lungă de 6 ore în funcție de sensibilitatea individuală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Studii clinice

Profilul de siguranță a fost similar din punct de vedere calitativ în cadrul studiilor la adulți și al studiilor pediatrice.

La adulți, cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost amețelile, greața și cefaleea, toate apărând la 10% până la 20% dintre pacienți. Cele mai severe reacții adverse sunt tentativă de sinucidere, psihoză, depresie respiratorie și convulsii.

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

Experiența de după punerea pe piață

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

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

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

Infecții și infestări

Frecvente: rinofaringită, sinuzită

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: anorexie, scăderea apetitului alimentar

Cu frecvență necunoscută: deshidratare, creștere a apetitului alimentar

Tulburări psihice

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

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

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

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli, cefalee

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

Mai puțin frecvente: mioclonii, amnezie, sindromul picioarelor neliniștite

Cu frecvență necunoscută : convulsii, pierdere a conștienței, diskinezie

Tulburări oculare

Foarte frecvente: vedere încetoșată

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: vertij

Cu frecvență necunoscută: tinitus

Tulburări cardiace

Frecvente: palpitații

Tulburări vasculare

Frecvente: hipertensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: dispnee, sforăit, congestie nazală

Cu frecvență necunoscută: deprimare respiratorie, apnee în somn, senzație de sufocare

Tulburări gastro-intestinale

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

Frecvente: vărsături, diaree, dureri în etajul abdominal superior

Mai puțin frecvente: incontinență fecală

Cu frecvență necunoscută: xerostomie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: hiperhidroză, erupții cutanate tranzitorii

Cu frecvență necunoscută: urticarie, angioedem, seboree

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: dureri articulare, spasme musculare, dorsalgii

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: enurezis nocturn, incontinență urinară

Cu frecvență necunoscută: polakiurie/senzație de micțiune imperioasă, nicturie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie, fatigabilitate, stare ebriasă, edem periferic

Investigații diagnostice

Frecvente: creșterea tensiunii arteriale, scădere în greutate

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

Frecvente: cădere

Descrierea unor reacții adverse selecționate

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

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La copii și adolescenți, eficacitatea și siguranța oxibatului de sodiu pentru tratamentul narcolepsiei cu simptome de cataplexie a fost stabilită într-un studiu de fază 2/3 în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu retragere randomizată, multicentric.

Într-un studiu la copii și adolescenți, EAAT raportate cel mai frecvent au fost enurezisul (18,3%), greața (12,5%), vărsăturile (8,7%) și scăderea în greutate (8,7%), scăderea poftei de mâncare (6,7%), cefaleea (5,8%), amețeala (5,8%). S-au raportat, de asemenea, reacții adverse la medicament de idee suicidară (1%) și psihoză acută (1%) (vezi pct. 4.4 și pct. 5).

La unii copii între 7 și < 18 ani, supravegherea după punerea pe piață a arătat că oxibatul de sodiu a fost întrerupt din cauza comportamentului anormal, agresiunii și modificării dispoziției.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

Simptome

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

Tratament

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

refractari la intubare și trebuie luată în considerare o inducție secvențială rapidă (fără utilizarea sedativelor).

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

Adulți

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

Tabelul 2 Rezumatul studiilor clinice efectuate cu oxibat de sodiu în tratamentul narcolepsiei

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

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

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

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

Tabelul 3 Rezumatul rezultatelor SSE din studiul 1

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

Tabelul 4 Rezumatul rezultatelor ICGS din studiul 1

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

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

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

Tabelul 5 Rezumatul rezultatelor TMSV din studiul 2

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

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

Tabelul 6 Rezumatul rezultatelor din studiul 3

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

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

Tabelul 7 Rezumatul rezultatelor din studiul 4

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

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

Copii și adolescenți

Eficacitatea oxibatului de sodiu la copii și adolescenți cu narcolepsie cu cataplexie a fost stabilită într-un studiu în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu retragere randomizată, multicentric.

Acest studiu a demonstrat eficacitatea clinică a oxibatului de sodiu în tratamentul cataplexiei și a somnolenței excesive în timpul zilei (EDS) în narcolepsie la subiecții pediatrici.

63 de pacienți au fost randomizați în populația de studiu al eficacității, unde criteriul final de evaluare primar a eficacității din acest studiu a fost modificarea numărului de atacuri săptămânale de cataplexie între ultimele două săptămâni ale perioadei cu doză stabilă și ale perioadei în regim dublu-orb.

În perioada în regim dublu-orb, modificarea mediană (Q1, Q3) față de intrarea în studiu (adică ultimele 2 săptămâni ale perioadei cu doză stabilă) în numărul săptămânal de atacuri de cataplexie a fost de 12,71 (3,44, 19,77) pentru pacienții randomizați la placebo și 0,27 (-1,00, 2,50) pentru pacienții randomizați la oxibat de sodiu.

Tabelul 8 Sumarul rezultatelor din studiul 13-005 la copii / adolescenți

| Grupul de tratament | Numărul de pacienți | Numărul săptămânal de atacuri de cataplexie (mediana) | | |
|---------------------|---------------------|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| | | Intrarea în studiu (adică Ultimele 2 săptămâni ale perioadei cu doză stabilă) | Perioada în regim dublu-orb | Modificarea față de momentul inițial |
| Placebo | 32 | 4,67 | 21,25 | 12,71 |
| Oxibat de sodiu | 31 | 3,50 | 3,77 | 0,27 |
| Valoarea p | | | | < 0,0001 |

Atunci când au fost efectuate analize de subgrup în funcție de grupa de vârstă (7-11 ani și 12-17 ani) pentru criteriul final de evaluare primar, au fost observate rezultate similare. În timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb, în rândul subiecților cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 ani, modificarea mediană (Q1, Q3) față de momentul inițial a numărului săptămânal de atacuri de cataplexie a fost de 18,32 (7,58, 35,75) pentru subiecții randomizați la placebo și 0,13 (-1,15, 2,05) pentru subiecții randomizați la oxibat de sodiu ($p < 0,0001$). În timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb, în rândul subiecților cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, modificarea mediană (Q1, Q3) față de momentul inițial a numărului săptămânal de atacuri de cataplexie a fost de 9,39 (1,08, 16,12) pentru subiecții randomizați la placebo și 0,58 (-0,88, 2,58) pentru subiecții randomizați la oxibat de sodiu ($p < 0,0044$).

În timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb, modificarea mediană (Q1, Q3) a criteriului final de evaluare secundar (modificarea scorurilor ESS) față de momentul inițial (care a avut loc la Vizita 3 – la sfârșitul Perioadei cu doză stabilă) la scorul pentru Scala de somnolență Epworth pentru copii și adolescenți (ESS-CHAD) a fost de 3,0 (1,0, 5,0) pentru subiecții randomizați la placebo și 0,0 (-1,0, 2,0) pentru subiecții randomizați la oxibat de sodiu. Comparația modificării rangului de la intrarea în studiu între tratamente a fost semnificativă statistic ($p = 0,0004$) atunci când este analizată prin modelarea ANCOVA care conține tratament ca factor și valoarea inițială a rangului drept covariabilă. Subiecții randomizați pentru placebo au prezentat, în medie, scoruri ESS (CHAD) mai mari la momentul inițial, în comparație cu cele privind oxibatul de sodiu.

Tabelul 9 Rezumatul scorului ESS (CHAD) în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb (populația de eficacitate)

| Grupul de tratament | Numărul de pacienți | Modificarea scorului ESS (CHAD) (mediana) | | |
|---------------------|---------------------|--|--|--------------------------------------|
| | | Intrarea în studiu (Vizita 3- Sfârșitul perioadei cu doză stabilă) | Sfârșitul perioadei de tratament în regim dublu-orb (Vizita 4) | Modificarea față de momentul inițial |
| Placebo | 32 | 11,0 | 12,0 | 3,0 |
| Oxibat de sodiu | 31 | 8,0 | 9,0 | 0,0 |
| Valoarea p | | | | 0,0004 |

Abrevieri: ESS (CHAD) = Scala de somnolență Epworth pentru copii și adolescenți

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Copii și adolescenți

Caracteristicile farmacocinetice majore ale oxibatului de sodiu la copii și adolescenți sunt aceleași cu cele raportate în studiile de farmacocinetică privind oxibatul de sodiu la adulți.

Subiecții pediatrici și adulți cărora li se administrează aceeași doză de mg/kg au profiluri de concentrație plasmatică-timp similare (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Rasa

Efectul rasei asupra metabolismului nu a fost studiat.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Într-un studiu de toxicitate cu doze repetate, cu durata de 10 săptămâni, efectuat la șobolani tineri tratați din ziua postnatală 21 până la 90, oxibatul de sodiu a produs reacții adverse, inclusiv mortalitate în timpul primei săptămâni de tratament, atunci când animalele aveau vârsta de 21 până la 27 zile, ceea ce corespunde vârstei de 3-4 ani la copii. Toxicitatea acută a apărut la expuneri sub cele preconizate la pacienții copii și adolescenți, iar mortalitatea a fost precedată de semne clinice asociate oxibatului de sodiu (bradipnee, respirație profundă, activitate scăzută, mers necoordonat, reflex de îndreptare afectat), în conformitate cu farmacologia sa preconizată. Motivul acestei toxicități relativ mai puternice în prima săptămână de tratament nu este complet clar. Ar putea fi legat de faptul că animalele tinere par să prezinte expunere sistemică mai mare decât șobolani tineri mai în vârstă. De asemenea, se poate datora unei sensibilități mai mari a puilor la oxibatul de sodiu în comparație cu șobolani tineri mai în vârstă și adulți și/sau la un fenomen de dezvoltare a toleranței. S-au observat, de asemenea, greutate corporală și consum de alimente reduse, similare adulților, cu semne respiratorii suplimentare (respirație profundă și lentă). Oxibatul de sodiu nu a produs reacții adverse asupra creșterii și dezvoltării până la niveluri de expunere de 2 - 4 ori mai mari decât expunerea preconizată la doza maximă recomandată la subiecții pediatrici (200 mg/kg/zi la pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală mai mică de 45 kg sau 9 g/zi pentru pacienții copii și adolescenți cu greutate corporală ≥ 45 kg).

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

După prima deschidere a flaconului: 90 zile

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/312/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizari: 13 Octombrie 2005

Data ultimei autorizari: 08 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

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

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

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

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

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

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

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

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

- b. pentru pacienții copii și adolescenți: înălțimea, greutatea, capacitatea de învățare, comportamentul social și psihic
- Întrebări Frecvente (FAQ) pentru pacienți (care să-i fie dată pacientului): pentru a le furniza pacienților răspunsuri la unele întrebări pe care le-ar putea avea despre administrarea Xyrem.
 - Instrucțiuni pentru pacienți privind administrarea oxibatului de sodiu (care să-i fie dată pacientului): pentru a le furniza pacienților informații referitoare la utilizarea Xyrem.
 - Ghidul Xyrem pentru pacienții copii și adolescenți și îngrijitorii acestora pentru a furniza informații despre utilizarea și manipularea în siguranță a oxibatului de sodiu.
 - Card de Alertă pentru Pacient (care să-i fie dat pacientului): pentru a le aminti pacienților, îngrijitorilor și medicilor informațiile importante despre siguranță referitoare la utilizarea Xyrem.

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xyrem 500 mg/ml soluție orală
oxibat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml de soluție conține oxibat de sodiu 500 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conținut mare de sodiu – vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Un flacon a 180 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ ATENȚIONARE SPECIALĂ, DACĂ ESTE NECESARĂ

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Medicamentul trebuie utilizat în termen de 90 de zile de la prima deschidere.
După diluarea în măsura dozatoare preparatul trebuie utilizat în 24 de ore.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/312/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Xyrem 500 mg/ml (numai pentru cutie)

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Xyrem 500 mg/ml soluție orală

Oxibat de sodiu

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Xyrem și pentru ce se utilizează

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

Xyrem este utilizat pentru tratamentul narcolepsiei cu cataplexie la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 7 ani.

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xyrem

Nu luați Xyrem:

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

Atenționări și precauții:

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

- dacă aveți tulburări respiratorii sau pulmonare (și în special dacă sunteți obezi), pentru că Xyrem poate produce dificultăți în respirație;
- dacă aveți sau dacă ați avut în trecut tulburări depresive, gânduri de suicid, anxietate, psihoză (o tulburare mintală care ar putea presupune halucinații, vorbire incoerentă sau dezorganizată și comportament agitat) sau tulburare bipolară;
- dacă aveți insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială (tensiune arterială mare), afecțiuni hepatice sau renale poate fi necesară ajustarea dozelor;
- dacă ați avut în trecut probleme de dependență de medicamente;
- dacă suferiți de epilepsie, deoarece utilizarea Xyrem nu este recomandată în această afecțiune;

- dacă aveți porfirie (o tulburare metabolică mai puțin frecventă).

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

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

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

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

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

Copii și adolescenți

Xyrem poate fi luat de adolescenți și copii cu vârsta cuprinsă între 7 ani și peste, atunci când au o greutate de peste 15 kg.

Xyrem nu poate fi luat de copii cu vârsta sub 7 ani sau cu greutatea sub 15 kg.

Dacă sunteți copil sau adolescent, medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat greutatea corporală.

În timp ce medicul ajustează doza, ceea ce poate dura mai multe săptămâni, părintele/îngrijitorii trebuie să monitorizeze cu atenție respirația copilului în primele 2 ore după administrarea de oxibat de sodiu pentru a evalua dacă există anomalii ale respirației, de exemplu, întreruperea respirației pe perioade scurte în timpul somnului, respirație zgomotoasă și culoarea albăstruie a buzelor și a feței. Dacă se observă o anomalie în respirație, trebuie solicitată asistența medicală, iar medicul trebuie informat cât mai curând posibil. Dacă se observă o anomalie după prima doză, a doua doză nu trebuie administrată. Dacă nu se observă nicio anomalie, a doua doză poate fi administrată. A doua doză nu trebuie administrată mai devreme de 2,5 ore sau mai târziu de 4 ore după prima doză.

Dacă ați avut sau aveți sentimente de supărare, în special dacă vă simțiți foarte trist sau v-ați pierdut interesul în viață, este important să spuneți medicului sau îngrijitorului.

Alte medicamente și Xyrem

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

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

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

- medicamente care sunt stimulante ale sistemului nervos central
- antidepresive
- medicamente care pot fi prelucrate într-un mod similar de către organism (de exemplu, valproat, fenitoină sau etosuximidă, care sunt utilizate pentru tratamentul crizelor convulsive)
- topiramat (utilizat pentru tratamentul epilepsiei)

Dacă luați valproat, doza dumneavoastră zilnică de Xyrem va trebui să fie ajustată (vezi punctul 3), deoarece poate conduce la interacțiuni cu valproatul.

Xyrem împreună cu alcool

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

Sarcina și alăptarea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Pentru pacienții pediatrici, medicii, părinții sau îngrijitorii sunt informați că timpul de așteptare pentru activitățile care necesită vigilență mentală, coordonare motorie sau orice activități care ar putea avea un risc fizic trebuie să fie mai lung de 6 ore, în funcție de sensibilitatea individuală.

Xyrem conține sodiu

Acest medicament conține 182,24 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/de masă) în fiecare gram. Aceasta este echivalentă cu 9,11% din maximumul recomandat de sodiu pentru un adult. Spuneți farmacistului sau medicului dumneavoastră dacă aveți nevoie de 2 g oxibat de sodiu (Xyrem) pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sare (sodiu).

3. Cum să luați Xyrem

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

Este important să utilizați numai seringă furnizată în cutie atunci când preparați doze de Xyrem. Seringa Xyrem are două gradatii diferite, o gradatie poate fi mai utilă pentru dumneavoastră decât cealaltă, în funcție de doza pe care a prescriș-o medicul dumneavoastră. Analizând fiecare gradatie veți vedea care furnizează marcajul exact pentru doza dumneavoastră.

Adulți – administrarea Xyrem în monoterapie

- Pentru adulți, doza inițială recomandată este de 4,5 g în fiecare zi, divizată în două prize separate a câte 2,25 g.
- Medicul dumneavoastră vă poate crește treptat doza până la un maximum de 9 g în fiecare zi, administrată în două prize separate a câte 4,5 g.
- Luați Xyrem pe cale orală de două ori în fiecare noapte:
 - Luați prima doză înainte să vă culcați și următoarea doză 2½-4 ore mai târziu. Poate fi nevoie să programați alarma ceasului pentru a fi sigur că vă treziți să luați cea de a doua doză.

- Alimentele scad cantitatea de Xyrem absorbită de organism. De aceea, cel mai bine este să luați Xyrem la un interval fix de 2-3 ore după masă.
- Preparați ambele doze înainte de a merge la culcare.
- Luați dozele în intervalul de 24 de ore de la preparare.

Adolescenți și copii cu vârsta de peste 7 ani și greutatea de 15 kg sau peste - administrarea Xyrem în monoterapie

Pentru cei cu vârsta de cel puțin 7 ani, cu greutatea de 15 kg sau peste, un medic va stabili doza potrivită pe baza greutății dumneavoastră corporale.

Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră. Nu depășiți doza prescrisă pentru dumneavoastră.

Adulți - administrarea Xyrem împreună cu valproat

Dacă luați valproat împreună cu Xyrem, doza de Xyrem va fi adaptată de medicul dumneavoastră.

- Pentru adulți, doza inițială recomandată pentru Xyrem, atunci când este utilizat împreună cu valproat, este de 3,6 g în fiecare zi, administrată în două prize separate a câte 1,8 g.
- Luați prima doză înainte de culcare, iar a doua doză cu 2½-4 ore mai târziu.

Adolescenți și copii cu vârsta de 7 ani și peste și greutatea de 15 kg sau peste - administrarea Xyrem împreună cu valproat

Dacă luați valproat împreună cu Xyrem, doza de Xyrem va fi adaptată de medicul dumneavoastră.

Probleme la rinichi sau la ficat

- Dacă aveți probleme cu rinichii, trebuie să luați în considerare recomandarea de a scădea aportul alimentar de sodiu (sare).
- Dacă aveți probleme cu ficatul, doza inițială trebuie să fie scăzută la jumătate. Medicul dumneavoastră poate să vă crească treptat doza.

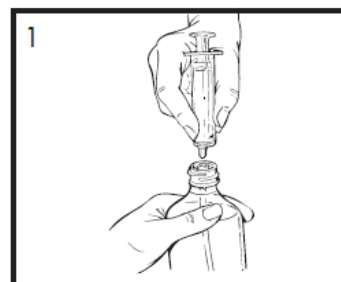
Instrucțiuni pentru diluarea Xyrem

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

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

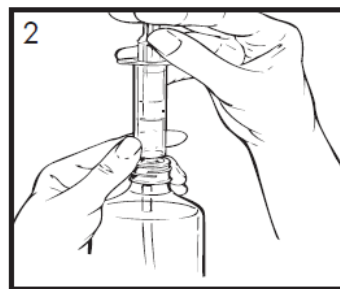
Pasul 1

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



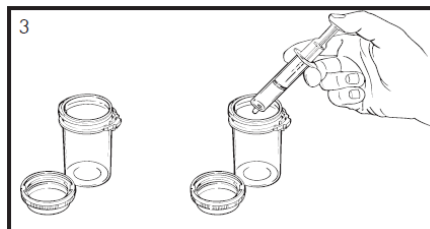
Pasul 2

- Introduceți apoi cu putere vârful seringii dozatoare în orificiul central al flaconului și apăsați cu putere în jos
- În timp ce țineți flaconul și seringă cu o mână, trageți în seringă cantitatea prescrisă prin mișcarea pistonului cu cealaltă mână. **NOTA:** medicamentul nu intră în seringă decât dacă țineți flaconul în poziție dreaptă



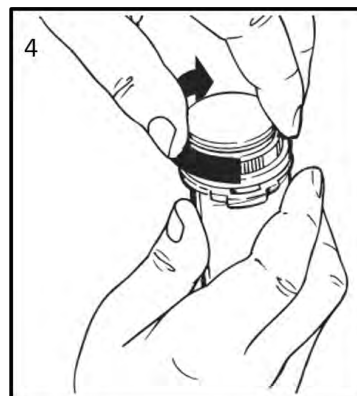
Pasul 3

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



Pasul 4

- Puneți capacele corespunzătoare pe măsurile dozatoare și rotiți-le pe fiecare în sensul acelor de ceasornic (spre dreapta) până când se aude un clic și ajunge în poziția de închidere securizată pentru copii (Atenție: întrucât capacul măsurii dozatoare este reversibil, închiderea capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii este asigurată numai după auzirea clicului).
- Spălați seringă cu apă.



- Chiar înainte de a merge la culcare:
 - Pacienții adulți trebuie să își pună a doua doză lângă pat.
 - Părintele sau îngrijitorul adolescenților și copiilor cu vârsta de 7 ani și peste trebuie să nu lase a doua doză lângă patul copilului sau la îndemână acestuia.
 - Poate fi necesar să programați alarma ceasului, pentru a vă putea trezi să luați a doua doză nu mai devreme de 2½ ore și nu mai târziu de 4 ore de la prima doză.

Apoi:

- Scoateți capacul de la prima măsură dozatoare, prin presarea capacului prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și rotirea acestuia în sens invers acelor de ceasornic (spre stânga).
- Beți prima doză în întregime în timp ce stați în pat și apoi așezați-vă culcat imediat. Pentru copiii care dorm mai mult de 8 ore, dar mai puțin de 12 ore, prima doză poate fi administrată după ce copilul a dormit timp de 1-2 ore.
- Când vă treziți, sau treziți copilul, 2½-4 ore mai târziu, scoateți capacul de la a doua măsură dozatoare. În timp ce stați în pat, beți a doua doză în întregime, chiar înainte de a vă întinde din nou pentru a vă continua somnul. Puneți capacul peste a doua măsură dozatoare

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

Dacă luați mai mult decât trebuie din Xyrem

Simptomele supradozajului cu Xyrem pot include agitație, confuzie, alterarea mișcărilor, alterarea respirației, vedere încețoșată, transpirații abundente, dureri de cap, vărsături, scăderea stării de conștiență mergând până la comă și convulsii, sete excesivă, crampe musculare și slăbiciune. Dacă

luați mai mult Xyrem decât vi s-a recomandat, sau ați luat accidental mai mult, solicitați imediat ajutor medical de urgență. Luați flaconul etichetat cu dumneavoastră, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să luați Xyrem

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

Dacă nu sunteți sigur dacă ați luat Xyrem

Dacă există îndoieli cu privire la administrarea unei doze, nu readministrați doza, pentru a reduce riscul de supradozaj.

Dacă încetați să luați Xyrem

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

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt în mod obișnuit de intensitate redusă sau moderată.

Adulți - cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice (apar la 10% până la 20% dintre pacienți):

- amețală
- greață
- durere de cap.

Dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții adverse, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Copii și adolescenți - cele mai frecvente reacții adverse observate în cadrul unui studiu clinic:

- enurezis (18,3%)
- greață (12,5%)
- vărsături (8,7%)
- scădere în greutate (8,7%)
- scădere a poftei de mâncare (6,7%)
- durere de cap (5,8%)
- amețală (5,8%)
- gânduri suicidare (1%)
- stare de rău mintal (pierderea contactului cu realitatea) (1%)

Dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții adverse, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Reacțiile adverse la adulți și copii sunt aceleași. Dacă manifestați vreuna dintre reacțiile adverse menționate mai jos, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

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

- greață
- amețeli
- dureri de cap

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

- probleme de somn, inclusiv insomnie, vise anormale, paralizie în somn, somnolență, coșmaruri, mers în somn, enurezis, somnolență excesivă în timpul zilei, dificultăți de adormire în mijlocul nopții
- senzație de ebrietate, tremurături, confuzie/ dezorientare, vedere încețoșată, tulburări de echilibru, cădere, senzație de „învârtire” (vertij),
- simțirea bătailor inimii, tensiune arterială crescută, dificultăți de respirație
- vărsături, dureri de stomac, diaree
- anorexie, scădere a poftei de mâncare, scădere în greutate
- slăbiciune, oboseală, sedare
- transpirație
- depresie
- crampe musculare, umflături
- durere articulară, durere de spate
- tulburări de atenție, sensibilitate perturbată în special la atingere, senzație de atingere anormală, gust anormal
- anxietate, nervozitate
- incontinență urinară
- sforăit, congestia nasului
- erupție trecătoare pe piele
- inflamație a sinusurilor, inflamație a nasului și gâtului

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

- psihoză (o tulburare mentală care poate implica halucinații, vorbire incoerentă, comportament dezorganizat sau agitat)
- paranoia, gândire anormală, halucinații, agitație, tentativă de sinucidere
- dificultăți de adormire, picioare neliniștite
- uitare
- mioclonie (constracții involuntare ale mușchilor)
- eliminare involuntară a materiilor fecale
- hipersensibilitate

Necunoscute (nu pot fi estimate din datele disponibile):

- convulsii
- scădere a adâncimii sau frecvenței respiratorii, oprirea scurtă a respirației în timpul somnului
- blânde
- gânduri suicidare, idei delirante, gânduri de comitere a unor acte violente (inclusiv vătămare a altor persoane)
- iritabilitate, agresivitate
- dispoziție euforică
- atac de panică
- manie/tulburare bipolară
- uscăciune a gurii, deshidratare
- umflare a feței (angioedem)
- bruxism (scrâșnire a dinților și încheștare a maxilarului)
- polachiurie / urgență a micțiunii (nevoia crescută de a urina)
- tinitus (zgomot în urechi ca un țuit sau sonerie)
- tulburare de alimentație asociată somnului
- creștere a poftei de mâncare
- pierdere a cunoștinței
- dischinezie (de exemplu mișcări anormale, necontrolate ale membrelor)
- mătreață
- scădere a dorinței sexuale

- nicturie (urinare excesivă în timpul nopții)
- senzație de sufocare

Dacă manifestați vreuna dintre reacțiile adverse menționate mai sus, **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Xyrem

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

Flaconul odată deschis, orice conținut care nu este utilizat în termen de 90 de zile de la prima deschidere trebuie înlăturat.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xyrem

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

Cum arată Xyrem și conținutul ambalajului

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

Xyrem este o soluție limpede până la slab opalescentă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Ю СИ БИ България ЕООД
Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în:**Alte surse de informații**

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

<-----