I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xyrem 500 mg/ml, suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 500 mg naatriumoksübaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge kuni kergelt opalestseeruv suukaudne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Narkolepsia ravi katapleksiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 7 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ning patsient peab jääma kogu ravi ajaks narkolepsia ravis kogenud arsti järelevalve alla. Arstid peavad rangelt järgima vastunäidustusi, hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

<u>Annustamine</u>
<u>Täiskasvanud</u>
Soovitatud algannus on 4,5 g naatriumoksübaati/ööpäevas jagatuna kaheks võrdseks annuseks (st. 2,25 g/annus). Annust tuleb tiitrida lähtuvalt efektiivsusest ja taluvusest (vt lõik 4.4) maksimaalselt kuni 9 g/ööpäevas, jagatuna kaheks võrdseks annuseks (st. 4,5 g/annus), kohandades annust suuremaks või väiksemaks 1,5 g/ päevas (st 0,75 g/annus). Annuste suurendamiste vahel peab olema minimaalselt ühe- kuni kahe-nädalane vahe. Annust 9 g/ööpäevas ei tohi ületada raskete sümptomite tekke ohu tõttu annustes 18 g/päevas ja üle selle (vt lõik 4.4).

Üksikannust 4,5 g ei tohi manustada, kui patsient ei ole eelnevalt selle annuseni tiitritud.

Kui naatriumoksübaati ja valproaati kasutatakse samaaegselt (vt lõik 4.5), siis on soovitatav naatriumoksübaadi annust 20% vähendada. Soovitatav naatriumoksübaadi algannus samaaegsel kasutamisel koos valproaadiga on 3,6 g ööpäevas suukaudselt, suukaudselt õhtul jagatuna kaheks võrdseks 1,8 g annuseks. Kui nende ravimite samaaegne kasutamine on vajalik, siis tuleb jälgida patsiendi ravivastust ja taluvust ning ravimi annust vastavalt kohandada (vt lõik 4.4).

<u>Xyrem'i kasutamise katkestamine</u>
Naatriumoksübaadi manustamise katkestamisega kaasuvaid toimeid ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes süstemaatiliselt uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kui patsient katkestab selle ravimi kasutamise enam kui 14 järjestikuseks päevaks, tuleb tiitrimist uuesti alustada väikseimast annusest.

Patsientide erigrupid

Eakad
Eakaid patsiente tuleb motoorika ja/või kognitiivsete funktsioonide häire tõttu naatriumoksübaadi võtmise ajal tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus
Kõigil maksakahjustusega patsientidel on algannus poole võrra väiksem, ravivastust annuse suurendamisel tuleb väga tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus
Kõik neerukahjustusega patsiendid peavad arvestama soovitusega vähendada saadavat naatriumikogust saadava naatriumikoguse vähendamiseks arvestama dieedisoovitustega (vt lõik 4.4).

Lapsed
Noorukid ja lapsed alates 7 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 15 kg:

Xyrem'i manustatakse suu kaudu kaks korda ööpäevas. Annustamissoovitused on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Naatriumoksübaadi soovitatav algannus ja tiitrimine lastel

Patsiendi kehakaal	Algne ööpäevane koguannus (võetakse kahe eraldi annusena)*	Tiitrimisskeem (kliinilise toimeni)	Soovitatav maksimaalne ööpäevane koguannus
15 kg...< 20 kg	≤ 1 g ööpäevas	≤ 0,5 g ööpäevas/nädalas	0,2 g/kg ööpäevas
20 kg...< 30 kg	≤ 2 g ööpäevas	≤ 1 g ööpäevas/nädalas	
30 kg...< 45 kg	≤ 3 g ööpäevas	≤ 1 g ööpäevas/nädalas	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g ööpäevas	≤ 1,5 g ööpäevas/nädalas	9 g ööpäevas

* Enne magamaminekut ja 2,5 kuni 4 tundi hiljem. Lastele, kes magavad öösel üle 8 tunni, võib naatriumoksübaati manustada pärast magamaminekut, kui laps on voodis, kaheks võrdselt jaotatud annusena 2,5 kuni 4 tunnise vahega.

Annust tuleb järk-järgult tiitrida vastavalt efektiivsusele ja taluvusele (vt lõik 4.4). Annuse suurendamise vahele on soovitatav jätta vähemalt üks kuni kaks nädalat. Naatriumoksübaadi annustamissoovitused (algannus, tiitrimisskeem ja maksimaalne annus) lastele põhinevad nende kehakaalul. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida patsientide kehakaalu, eriti tiitrimise ajal, et tagada naatriumoksübaadi õige annuse manustamine.

Lastel kehakaaluga alla 45 kg on soovitatav maksimaalne ööpäevane koguannus 0,2 g/kg ööpäevas. Lastel kehakaaluga 45 kg või rohkem on maksimaalne ööpäevane koguannus 9 g ööpäevas.

Kui naatriumoksübaati ja valproaati kasutatakse samaaegselt (vt lõik 4.5), on soovitatav naatriumoksübaadi annuse vähendamine 20% võrra, nt 6 g ööpäevas asemel 4,8 g ööpäevas.

Naatriumoksübaadi ohutus ja efektiivsus alla 7 aasta vanustel lastel ei ole tõestatud ning seetõttu ei ole naatriumoksübaadi kasutamine alla 7 aasta vanustel lastel soovitatav. Lastele kahekaaluga alla 15 kg ei tohi naatriumoksübaati manustada.

Manustamisviis
Xyrem'i tuleb võtta suukaudselt enne voodisse minekut ja uuesti 2,5…4 tundi hiljem. Soovitatav on, et Xyrem'i mõlemad annused võetakse ühel ajal enne voodisse minekut. Xyrem'i tuleb võtta gradueeritud mõõtesüstlaga ja kahe lapsekindla korgiga annustamistopsiga (90 ml). Xyrem'i iga mõõdetud annust tuleb enne manustamist annustamistopsis 60 ml veega lahjendada.
Kuna toit vähendab märkimisväärselt naatriumoksübaadi biosaadavust, peavad nii täiskasvanud patsiendid kui ka lapsed sööma vähemalt mõned tunnid (2…3 tundi) enne Xyrem'i esimese annuse magamamineku-eelset võtmist. Täiskasvanud patsiendid ja lapsed peavad ravimi võtmiseks jälgima igapäevaselt sama ajastust sõltuvalt toidust. Annused tuleb manustada 24 tunni jooksul pärast lahjendamist ja kasutamata lahus tuleb hävitada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske depressiooniga patsiendid.

Suktsinaatdehüdrogenaasi defitsiidiga patsiendid.

Patsiendid, keda ravitakse opiaatide või barbituraatidega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Xyrem'il on omadus tekitada hingamise depressiooni.

Hingamise ja KNS pärssumine
Teadaolevalt pärsib naatriumoksübaat ka hingamist. Patsiente tuleb enne ravi hinnata uneapnoe suhtes ja ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Paastuvatel tervetel isikutel on täheldatud apnoe ja hingamise pärssumise teket pärast ühekordse 4,5 g (kahekordse soovitatava algannuse) sisse võtmist. Turuletulekujärgselt on täheldatud, et naatriumoksübaadi kasutamine võib patsientidel põhjustada eelsoodumuse lämbumistunde tekkimiseks magamise ajal. Patsiente tuleb küsitleda KNS või hingamise pärssumise sümptomaatika osas. Erilist ettevaatust on vaja rakendada hingamisteede kaasuvate häiretega patsientide puhul. Patsiente tuleb ravi ajal jälgida respiratoorse depressiooni nähtude suhtes. Kuna patsientidel kehamassiindeksiga (KMI) $\geq$40 kg/m^2 on suurem risk uneapnoe tekkimiseks, tuleb neid patsiente naatriumoksübaadi kasutamise ajal hoolikalt jälgida.

Ligikaudu 80% kliinilistes uuringutes naatriumoksübaati saanud patsientidest jäid ravile KNS stimulantidega. Kas hingamine saab mõjutatud ka une ajal, ei ole teada. Enne naatriumoksübaadi annuse suurendamist (vt lõik 4.2) peaksid arstid teadma, et narkolepsiaga patsientidest kuni ligikaudu 50%-l esineb uneapnoe.

- *Bensodiasepiinid*
  Arvestades hingamise pärssumise tekke riski suurenenud võimalusega, tuleb hoiduda bensodiasepiinide ja naatriumoksübaadi samaaegsest manustamisest.

- *Alkohol ja KNSi inhibiitorid*
  Alkoholi või mistahes kesknärvisüsteemi pärssiva ravimi kasutamine kombineerituna naatriumoksübaadiga võib viia KNSi inhibiitorite toime tugevnemiseni naatriumoksübaadi toimel ja ka hingamispeetuse tekke riski suurenemiseni. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada alkoholi tarbimise suhtes ravi ajal naatriumoksübaadiga.

- *Gammahüdroksübutüraadi (GHB) dehüdrogenaasi inhibiitorid*
  Patsiente, keda ravitakse samaaegselt valproaadi või teiste GHB-dehüdrogenaasi inhibiitoritega, peab jälgima tähelepanelikult, kuna farmakokineetilisi ja farmakodünaamilisi koostoimeid on täheldatud naatriumoksübaadi ja valproaadi samaaegsel manustamisel (vt lõik 4.5). Kui

samaaegne ravi on vajalik, siis peab kaaluma annuse kohandamist (vt lõik 4.2). Lisaks peab tähelepanelikult jälgima patsiendi ravivastust ja taluvust ning annust vastavalt kohandama.

- *Topiramaat*
  Naatriumoksübaadi ja topiramaadi samaaegsel manustamisel on täheldatud koomat ja gamma-hüdroksübutüraadi (GHB) sisalduse tõusu vereplasmas. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada topiramaadi kasutamise suhtes ravi ajal naatriumoksübaadiga (vt lõik 4.5).

Kuritarvitamine ja sõltumus
Naatriumoksübaat, mis on gamma-hüdroksübutüraadi (GHB) naatriumsool, on kesknärvisüsteemi pärssiv toimeaine ja hästi tuntud sõltumuse tekitaja. Enne ravi alustamist peavad arstid andma hinnangu patsiendi ravimite kuritarvitamisega seotud minevikule või kuritarvitamise kalduvusele. Patsiente peab hoolikalt jälgima ning sõltumuse kahtluse korral tuleb ravi naatriumoksübaadiga lõpetada.

Pärast GHB sagedast terapeutilisi annuseid ületavate korduvannuste (18…250 g/ööpäevas) kuritarvitamist on teatatud sõltuvuse tekkest. Kuigi puudub selge tõendus, et naatriumoksübaati terapeutilistes annustes kasutavatel patsientidel sõltuvus tekiks, ei saa seda võimalust siiski välistada.

Porfüüriaga patsiendid
Naatriumoksübaadi kasutamine porfüüriahaigetel ei ole ohutu, sest *in vitro* süsteemide uuringutes loomadel on see leitud olevat porfürogeenne.

Neuropsühhiaatrilised nähud
Naatriumoksübaadiga ravitavatel patsientidel võib tekkida segasus. Kui see tekib, peab neid täielikult hindama ning vajadusel rakendada individuaalsusest lähtuvat vajalikku sekkumist. Teiste neuropsühhiaatriliste nähtude hulka kuuluvad ärevus, psühhoos, paranoia, hallutsinatsioonid ja agiteeritus. Ravi ajal naatriumoksübaadiga ilmnevad mõtlemishäired (nt mõtted vägivaldsest tegutsemisest, sh teiste vigastamisest) ja/või käitumishäired vajavad hoolikat ja otsekohest situatsiooni hindamist.

Ravi ajal naatriumoksübaadiga ilmnev depressioon vajab hoolikat ja otsekohest situatsiooni hindamist. Ravi ajal naatriumoksübaadiga tuleb afektiivsete häiretega (sh depressioon, ärevus ja bipolaarne häire), suitsiidikatse ja psühhoosiga patsiente jälgida erilise tähelepanuga depressiooni nähtude ja/või suitsiidimõtete ilmnemise suhtes. Raske depressiooni korral on naatriumoksübaadi kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kui patsientidel esineb ravi ajal naatriumoksübaadiga uriini- või roojapidamatus, peab arst läbi viima uuringud, et selgitada välja kaasuvad etioloogiad.

Kliinilistes uuringutes naatriumoksübaadiga ravitud patsientidel esines uneskõndimist. Ei ole selge, kas mõned või kõik nendest episoodidest vastavad tõelisele somnambuuliale (mitte-REM une ajal esinev parasomnia) või teistele spetsiifilistele meditsiinilistele häiretele. Kõikide uneskõndijate puhul peab arvestama traumade või enesevigastuste ohuga. Seetõttu vajavad uneskõndimise episoodid täielikku hinnangut ja vajalike meetmete kasutusele võtmist.

Lapsed

Jälgimine tiitrimisfaasi ajal
Patsiendi taluvust, eriti kesknärvisüsteemi ja hingamisdepressiooni võimalike tunnuste osas, tuleb tiitrimise ajal hoolikalt jälgida iga annuse suurendamisel. Hoolikas jälgimine peab hõlmama, et lapsevanem/hooldajad jälgivad lapse hingamist pärast naatriumoksübaadi võtmist, et hinnata, kas esimese kahe tunni jooksul esineb hingamises normist kõrvalekaldeid, nt raske hingamine, uneapnoe, huulte/näo tsüanoos. Hingamishäirete tekkimise korral tuleb pöörduda arsti poole. Kui pärast esimest annust täheldatakse mis tahes kõrvalekaldeid, ei tohi teist annust manustada. Kui kõrvalekaldeid ei täheldata, võib manustada teise annuse. Teist annust ei tohi manustada varem kui 2,5 tundi või hiljem

kui 4 tundi pärast esimest annust. Üksikutel juhtudel, nt kui pole kindel, kas vanem/hooldajad saavad hoolikat jälgimist vastavalt kirjeldatule teostada, ei ole naatriumoksübaadi manustamine soovitatav, välja arvatud juhul, kui on võimalik korraldada ravi meditsiinilise järelevalve all.
Kui annuse manustamise suhtes on kahtlusi, siis ei manustata uut annust üleannustamise riski vältimiseks.

Kehakaalu langus
Kehakaalu langus on naatriumoksübaadiga ravi saavatel patsientidel tavaline (vt lõik 4.8). Laste puhul on oluline, et nende kehakaalu kontrollitaks regulaarsete intervallidega, eriti annuse tiitrimisel, et tagada naatriumoksübaadi sobiva annuse manustamine (vt lõik 4.2).

Neuropsühhiaatrilised nähud
Laste ja noorukite puhul tuleb olla eriti ettevaatlik, et hinnata võimalikke suitsidaalseid või depressiivseid seisundeid enne ravi alustamist naatriumoksübaadiga (vt lõik 4.8) ja jälgida mis tahes raviga seotud nähte.

Alkoholi ja kesknärvisüsteemi depressandid
Võttes arvesse alkoholi manustamise riski noorukitel, tuleb märkida, et alkohol võib suurendada veelgi naatriumoksübaadi kesknärvisüsteemi ja respiratoorsete depressantide toimet lastel ja noorukitel, kes võtavad naatriumoksübaati (vt lõik 4.5).

Naatriumi tarbimine
Ravim sisaldab 182,24 mg naatriumi ühes naatriumoksübaadi 1 g annuses, mis on võrdne 9,11%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.
Selle ravimi maksimaalne ööpäevane annus on võrdne 82%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.
Xyrem'i peetakse suure naatriumisisaldusega ravimiks. Seda tuleb eriti arvesse võtta madala naatriumisisaldusega dieedil olevatel patsientidel.
Soovitustega naatriumi tarbimise piiramiseks tuleb hoolikalt arvestada südamepuudulikkuse, hüpertensiooni või neerufunktsioonihäiretega patsientide ravimisel (vt lõigud 4.2 ja 4.9).

Eakad
Naatriumoksübaadi kasutamise kohta eakatel on piiratud kogemus. Seetõttu tuleb eakaid patsiente ravi ajal naatriumoksübaadiga hoolikalt jälgida motoorsete ja/või kognitiivsete funktsioonide häirumise suhtes.

Epileptikud
Naatriumoksübaadiga ravitud patsientidel on täheldatud krampide teket. Epilepsiaga patsientidel ei ole naatriumoksübaadi ohutust ja efektiivsust kindlaks tehtud, mistõttu ei soovitata ravimit kasutada.

Tagasilöögi efekt ja ärajätu sündroom
Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ole naatriumoksübaadi ärajätmisel tekkivaid toimeid süstemaatiliselt hinnatud. Mõnedel patsientidel võib katapleksia naatriumoksübaat-ravi katkestamisel taastuda suurema sagedusega, siiski võib see olla seotud haiguse normaalse variaabelsusega.
Kui kliiniliste uuringute kogemus naatriumoksübaadiga narkolepsia/katapleksia patsientidel raviannustes manustatuna ärajätu sündroomi selget teket ei näidanud, on harvadel juhtudel pärast gamma-hüdroksübutüraadi (GHB) ärajätmist täheldatud unetuse, peavalu, ängistuse, unehäirete, unisuse, hallutsinatsioonide ja psüühikahäirete teket.

Ravimit tutvustavad materjalid
Selleks, et aidata ravimit väljakirjutavatel arstidel ja patsientidel/hooldajatel saada olulist teavet Xyrem'i kohta, tuleb neile jagada ravimit tutvustavaid materjale. Eelkõige toovad välja need materjalid seda, et lastel ja noorukitel tuleb esmalt hinnata kasvu- ja õppimisvõimet ning lisaks kõigile kõrvaltoimetele tuleb teavitada kõigist käitumisega (sotsiaalse ja õppimisega) seotud muutustest lapse arstile.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alkoholi ja naatriumoksübaadi kooskasutamine võib viia naatriumoksübaadi KNS pärssivate toimete potentseerumisele. Patsiente tuleb hoiatada alkohoolsete jookide tarvitamise eest ravi ajal naatriumoksübaadiga.

Naatriumoksübaati ei tohi kasutada kombineerituna sedatiivsete uinutite või teiste KNS depressantidega.

Sedatiivsed uinutid
Ravimite koostoimete uuringutes tervetel täiskasvanud vabatahtlikel naatriumoksübaadiga (üksikannus 2,25 g) ja lorasepaamiga (üksikannus 2 mg) ja zolpideemtartraadiga (üksikannus 5 mg) ei ilmnenud farmakokineetilisi koostoimeid. Pärast naatriumoksübaadi (2,25 g) ja lorasepaami (2 mg) koosmanustamist täheldati suurenenud unisust. Farmakodünaamilist koostoimet zolpideemiga ei ole hinnatud. Naatriumoksübaadi suuremate annuste (kuni 9 g/ööpäevas) kombineerimisel uinutite suuremate annustega (soovitatud annusevahemikus) ei saa välistada farmakodünaamilisi koostoimeid, millega kaasnevad KNS depressioon ja/või hingamise depressioon (vt lõik 4.3).

Tramadool
Ravimite koostoime uuringus tervetel täiskasvanud vabatahtlikel naatriumoksübaadiga (üksikannus 2,25 g) ja tramadooliga (üksikannus 100 mg) ei ilmnenud farmakokineetilisi/farmakodünaamilisi koostoimeid. Naatriumoksübaadi suuremate annuste (kuni 9 g/ööpäevas) kombineerimisel opiodidega (soovitatud annusevahemikus) ei saa välistada farmakodünaamilisi koostoimeid, millega kaasnevad KNS depressioon ja/või hingamise depressioon (vt lõik 4.3).

Antidepressandid
Ravimite koostoime uuringutes tervetel täiskasvanud vabatahtlikel naatriumoksübaadiga (üksikannus 2,25 g) ja antidepressantide protriptüliinvesinikkloriidiga (üksikannus 10 mg) ja duloksetiiniga (säilitusannus 60 mg) ei ilmnenud farmakokineetilisi koostoimeid. Suurenenud unisust ei täheldatud kui võrreldi naatriumoksübaadi üksikannuseid (2,25 g) ainsa ravimina ja naatriumoksübaati (2,25 g) kombineerituna duloksetiiniga (säilitusannus 60 mg). Antidepressante on kasutatud katapleksia ravis. Antidepressantide ja naatriumoksübaadi võimalikku aditiivset toimet ei saa välistada. Naatriumoksübaadi kasutamisel koos tritsükliliste antidepressantidega on kõrvaltoimete esinemissagedus suurenenud.

Modafiniil
Ravimite koostoime uuringus tervetel täiskasvanud vabatahtlikel naatriumoksübaadiga (üksikannus 4,5 g) ja modafiniiliga (üksikannus 200 mg) ei ilmnenud farmakokineetilisi koostoimeid. Naatriumoksübaati on narkolepsia kliinilistes uuringutes kasutatud ligikaudu 80% patsientidel samaaegselt KNS stimulantidega. Pole teada, kas see avaldas mõju hingamisele öösel.

Omeprasool
Koosmanustamine omeprasooliga ei avaldanud naatriumoksübaadi farmakokineetikale märkimisväärset toimet. Seetõttu ei ole koos prootonpumba inhibiitoritega manustamisel naatriumoksübaadi annust vaja kohandada.

Ibuprofeen
Ravimite koostoime uuringutes tervetel täiskasvanutel naatriumoksübaadiga ja ibuprofeeniga ei ilmnenud farmakokineetilisi koostoimeid.

Diklofenak
Ravimite koostoime uuringutes tervetel täiskasvanutel naatriumoksübaadiga ja diklofenakiga ei ilmnenud farmakokineetilisi koostoimeid. Naatriumoksübaadi ja diklofenaki samaaegne kasutamine vähendas psühhomeetriliste testidega mõõdetavat Xyrem'i manustamisest põhjustatud tähelepanudefitsiiti tervetel vabatahtlikel.

GHB dehüdrogenaasi inhibiitorid
Kuna naatriumoksübaat metaboliseerub GHB-dehüdrogenaasi abil, on potentsiaalne risk koostoimeks ravimitega, mis seda ensüümi stimuleerivad või inhibeerivad (nt valproaat, fenütoiin või etosuksimiid) (vt lõik 4.4).

Samaaegne naatriumoksübaadi (6 g päevas) kasutamine koos valproaadiga (1250 mg päevas) põhjustas naatriumoksübaadi süsteemse toime suurenemise ligikaudu 25% ja ei põhjustanud olulist C_{max} muutust. Valproaadi farmakokineetilist toimet ei täheldatud. Farmakodünaamiliste toimete tulemused (sh kognitiivse funktsiooni suurem kahjustus ja unisus) olid enam väljendunud nimetatud ravimite samaaegsel manustamisel võrreldes eraldi manustatuna. Kui samaaegne ravi on vajalik, siis peab tähelepanelikult jälgima patsiendi ravivastust ja taluvust ning vajadusel annust kohandama (vt lõik 4.2).

Topiramaat
Naatriumoksübaadi samaaegsel kasutamisel koos topiramaadiga ei saa välistada võimalikku farmakodünaamilist ja farmakokineetilist koostoimet, kuna on teatatud koomast ja GHB sisalduse tõusust vereplasmas patsientidel, kes kasutasid samaaegselt naatriumoksübaati ja topiramaati (vt lõik 4.4).

***In vitro* uuringud maksa segatud mikrosoomidega, viitavad sellele, et naatriumoksübaat ei inhibeeri märkimisväärselt inimese isoensüümide aktiivsust (vt lõik** 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus
Loomuuringutes ei ole teratogeensust täheldatud, kuid uuringutes nii rottide kui küülikutega on esinenud embrüoletaalsust (vt lõik 5.3).

Andmed piiratud hulga rasedate kohta, kes kasutasid esimese trimestri jooksul naatriumoksübaati, näitasid suurenenud spontaanse abordi riski. Teised epidemioloogilised andmed hetkel puuduvad. Vähesed andmed naatriumoksübaadi kasutamisest rasedatel teise ja kolmanda trimestri ajal ei viita väärarengute ega loote/vastsündinu toksilisusele.

Naatriumoksübaati ei soovitata raseduse ajal kasutada.

Imetamine
Naatriumoksübaat ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Rinnaga toidetavatel imikutel on täheldatud unehäireid, mis võivad olla põhjustatud naatriumoksübaadi toimest närvisüsteemile. Naatriumoksübaati ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus
Puuduvad andmed naatriumoksübaadi toime kohta fertiilsusele. Uuringud isastele ja emastele rottidele manustatud GHB annuses kuni 1000 mg/kg/ööpäevas näitavad, et puuduvad tõendid kõrvaltoimete kohta fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Naatriumoksübaat mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Vähemalt 6 tundi pärast naatriumoksübaadi kasutamist ei tohi autot juhtida ega masinaid ning seadmeid käsitseda või sooritada kõrgendatud tähelepanu nõudvaid tegevusi.
Kui patsiendid alustavad naatriumoksübaadi kasutamist, kuni nad ei tea kas see ravimpreparaat omab mingeid kaugeleulatuvaid toimeid järgmiseks päevaks, peavad nad autojuhtimisel, masinate käsitsemisel ja muude vaimset tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamisel olema äärmiselt ettevaatlikud.

Lastele, arstidele, vanematele ja hooldajatele soovitatakse, et kui ööpäevane annus kehakaalu suhtes ületab 0,1 g/kg ööpäevas, võib ooteaeg olenevalt individuaalsest tundlikkusest olla pikem kui 6 tundi.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusalane kokkuvõte

Kliinilised uuringud
Ohutusprofiil oli täiskasvanutel ja lastel kvalitatiivselt sarnane.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel olid pearinglus, iiveldus ja peavalu, kõik need esinevad 10…20% patsientidest. Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on enesetapukatse, psühhoos, hingamisdepressioon ja krambid.

Naatriumoksübaadi ohutust ja efektiivsust narkolepsia sümptomite ravis täiskasvanutel uuriti neljas mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelsete gruppidega uuringus patsientidel, kellel esines narkolepsia koos katapleksiaga. Erandiks oli üks uuring, milles katapleksia ei olnud uuringusse hõlmamise kriteeriumiks. Viidi läbi 2 kolmanda faasi ja 1 teise faasi topeltpime paralleelsete gruppidega platseebokontrolliga uuringut hindamaks naatriumoksübaadi näidustust täiskasvanutel fibromüalgia puhul. Lisaks viidi tervetel täiskasvanutel läbi randomiseeritud topeltpimedad platseebokontrolliga ravimilt ravimile üleminekuga koostoime uuringud ibuprofeeni, diklofenaki ja valproaadiga. Nende uuringute kokkuvõte on toodud lõigus 4.5.

Turuletulekujärgsed kogemused
Lisaks on kõrvaltoimetest teatatud kliiniliste uuringute ajal ja turuletulekujärgsel perioodil. Alati ei ole võimalik usaldusväärselt hinnata kõrvaltoimete esinemissagedust ravi saavas populatsioonis.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina
Kõrvaltoimed on toodud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele.

Sageduse kriteeriumid: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Infektsioonid ja infestatsioonid
Sage: nasofarüngiit, sinusiit

Immuunsüsteemi häired
Aeg-ajalt: ülitundlikkus

Ainevahetus- ja toitumishäired
Sage: anoreksia, söögiisu vähenemine
Teadmata: vedelikupuudus, söögiisu suurenemine

Psühhiaatrilised häired
Sage: depressioon, katapleksia, ärevus, ebanormaalsed unenäod, segasusseisund, desorienteeritus, luupainajad, unes kõndimine, unehäired, unetus, keskmine unetus, närvilisus

Aeg-ajalt: enesetapukatse, psühhoos, paranoia, hallutsinatsioonid, ebanormaalsed mõtted, agiteeritus, esmane unetus
Teadmata: enesetapumõtted, tapmismõtted, agressioon, eufooriline meeleolu, unega seotud söömishäired, paanikahoog, mania/bipolaarne häire, meelepetted, bruksism, ärrituvus, libiido tõus

Närvisüsteemi häired
Väga sage: pearinglus, peavalu
Sage: une paralüüs, somnolentsus, treemor, tasakaalu häired, tähelepanu häired, hüpesteesia, paresteesia, sedatsioon, düsgeusia
Aeg-ajalt: müokloonus, amneesia, rahutute jalgade sündroom
Teadmata: krambid, teadvusekaotus, düskineesia

Silma kahjustused
Sage: ähmane nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused
Sage: vertiigo
Teadmata: tinnitus

Südame häired
Sage: palpitatsioonid

Vaskulaarsed häired
Aeg-ajalt: hüpertensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Sage: düspnoe, norskamine, ninakinnisus
Teadmata: hingamisdepressioon, uneapnoe, lämbumistunne

Seedetrakti häired
Väga sage: iiveldus (iivelduse esinemissagedus on naistel suurem kui meestel)
Sage: oksendamine, diarröa, ülakõhuvalu
Aeg-ajalt: roojapidamatus
Teadmata: suukuivus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused
Sage: hüperhidroos, lööve
Teadmata: urtikaaria, angioödeem, seborröa

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused
Sage: artralgia, lihasspasmid, seljavalu

Neerude ja kuseteede häired
Sage: enuresis nocturna, uriinipidamatus
Teadmata: pollakisuuria/uriinipakitsus, noktuuria

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Sage: asteenia, väsimus, purjusoleku tunne, perifeerne ödeem

Uuringud
Sage: vererõhu tõus, kaalulangus

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused
Sage: kukkumine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus
Mõnedel patsientidel võib naatriumoksübaat-ravi katkestamisel katapleksia taastuda suurema sagedusega, kuid see võib olla seotud haiguse normaalse variaabelsusega. Kui kliiniliste uuringute kogemus naatriumoksübaadiga narkolepsia/katapleksia patsientidel raviannustes manustatuna ärajätu sündroomi selget teket ei näidanud, on harvadel juhtudel pärast gamma-hüdroksübutüraadi (GHB) ärajätmist täheldatud unetuse, peavalu, ärevuse, pearingluse, unehäirete, unisuse, hallutsinatsioonide ja psüühikahäirete teket.

Patsientide erirühmad

Lapsed
Lastel määrati naatriumoksübaadi efektiivsus ja ohutus narkolepsia koos katapleksia sümptomitega topeltpimedas, platseebokontrolliga, randomiseeritud, mitmekeskuselises II/III faasi uuringus.

Laste ja noorukitega tehtud uuringus olid kõige sagedamini teatatud ravist tingitud kõrvaltoimed enurees (18,3%), iiveldus (12,5%), oksendamine (8,7%) ja kehakaalu vähenemine (8,7%), söögiisu vähenemine (6,7%), peavalu (5,8%), pearinglus (5,8%). Kõrvaltoimetena teatati ka enesetapumõtete (1%) ja ägeda psühhoosi (1%) esinemisest (vt lõigud 4.4 ja 5).

Turuletulekujärgselt on täheldatud, et osadel lastel vanuses 7 kuni < 18 aastat katkestati ravi naatriumoksübaadiga ebatavalise käitumise, agressiivsuse ja meeleolumuutuste tõttu.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Informatsioon üleannuse nähtude ja sümptomite kohta on naatriumoksübaadi puhul piiratud. Enamus andmeid pärineb GHB ebaseaduslikust kasutusest. Naatriumoksübaat on GHB naatriumisool. Ärajätusündroomiga seotud nähte on täheldatud terapeutilistest piiridest väljaspool olevate annuste kasutamisega.

Sümptomid
Patsientidel on tekkinud teadvuse erinevatel tasemetel pärssumist, mis kõigub kiiresti segasuse, ataksiaga agiteerituse taseme ja kooma vahel.
Täheldatud on oksendamist (isegi teadvuseta olekus), diaforeesi, peavalu ja häiritud psühhomotoorseid võimeid. Teatatud on ka nägemishäiretest. Suurtes annustes on täheldatud süvenevat koomat, samuti atsidoosi. Samuti on teatatud müokloonusest ja toonilis-kloonilistest krampidest.
On teateid hingamise määra ja sügavuse häirumisest ning eluohtlikust hingamise pärssumisest, mis vajavad intubeerimist ja kunstlikku ventileerimist.
Täheldatud on Cheyne-Stokes'i hingamist ja apnoed. Bradükardia ja hüpotermiaga võib kaasuda teadvusetus, aga ka lihashüpotoonia, kuid kõõlusrefleksid ei muutu. Bradükardia allub tavaliselt atropiini intravenoossele manustamisele. NaCl infusiooni samaaegsel manustamisel on teatatud hüpernatreemia tekkimise juhtudest koos metaboolse alkaloosiga.

Ravi
Kui mürgistuse tekitaja on teada, võib proovida maoloputust. Kuna oksendamist võib esineda ka teadvuseta olekus, on vajalik patsiendile sobiva asendi andmine (vasakpoolne lamav külgasend) ning tagada hingamisteede kaitse intubatsiooniga.
Kuigi sügavalt komatoosses seisundis patsiendil võib okserefleks puududa, võib isegi teadvuseta patsient olla intubatsiooni suhtes tundlik, ja arvestada tuleks kiire järgneva induktsiooniga (ilma sedatiivseid vahendeid kasutamata).

Flumaseniili manustamise järgselt ei ole mõtet loota naatriumoksübaadi tsentraalse pärssiva toime pöörduvust. Samuti ei ole piisavalt andmeid soovitamaks naloksooni manustamist GHB üleannuse ravimiseks. Naatriumoksübaadi üleannuse korral ei ole uuritud ka hemodialüüsi ja teiste ekstrakorporaalsete eemaldusviiside kasulikkust, kuid nende kasutamisest on teatatud GHB üleannustamisega seotud atsidoosi juhtudel. Sellegipoolest, naatriumoksübaadi kiire metabolismi tõttu ei pruugi need meetodid õigustatud olla.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ravimid, ATC-kood: N07XX04

Naatriumoksübaat on kesknärvisüsteemi depressant, mis vähendab päevast unisust ja katapleksiat narkolepsiaga patsientidel ja muudab une struktuuri vähendades fragmenteeritud öist und. Naatriumoksübaadi täpne toimemehhanism, ei ole teada, kuigi arvatakse, et naatriumoksübaat toimib aeglase (delta) une laineid soodustavalt, tagades öise une. Naatriumoksübaat, manustatuna enne öist und, suurendab 3. ja 4. faasi und ning une latentsi, kuna vähendab REM une sagedust. Teised mehhanismid, mida ei ole veel välja selgitatud, võivad samuti kaasatud olla. Kliiniliste uuringute andmebaasi järgi jääb enam kui 80 % patsientidest samaaegsele stimulantide kasutamisele.

Täiskasvanud

Naatriumoksübaadi efektiivsus narkolepsia sümptomite ravil tõestati neljas multi-tsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseeboga kontrollitud paralleelsete gruppidega uuringus (uuring 1, 2, 3 ja 4) narkoleptilistel katapleksiaga haigetel, välja arvatud uuring 2, kus katapleksia ei olnud osalemiseks nõutav. Samaaegne stimulantide kasutamine oli kõikides uuringutes lubatud (väljaarvatud uuringu 2 aktiivse ravi faas); antidepressantide kasutamine peatati kõigis uuringutes enne aktiivse ravi alustamist erandiga uuringu 2 puhul. Igas uuringus oli päevane annus jagatud kaheks võrdseks annuseks. Igaõhtune esimene annus võeti enne voodisse minekut ning teine annus võeti 2,5…4 tundi hiljem.

Tabel 2 Narkolepsia raviks kasutatava naatriumoksübaadi kliiniliste uuringute tulemused

Uuring	Esmane tulemusnäitaja	N	Teisene tulemusnäitaja	Kestus	Aktiivne ravi ja annus (g/d)
Uuring 1	ÜPU (EUS); KÜM	246	ÄTS/Une struktuur/ Katapleksia/Uinak/UFT	8 nädalat	Naatriumoksübaat 4,5...9
Uuring 2	ÜPU (ÄTS)	231	Une struktuur/ EUS/KÜM/Uinak	8 nädalat	Naatriumoksübaat 6...9 Modafinil 200...600 mg
Uuring 3	Katapleksia	136	ÜPU(EUS)/KÜM/Uinak	4 nädalat	Naatriumoksübaat 3...9
Uuring 4	Katapleksia	55	Ei ole	4 nädalat	Naatriumoksübaat 3...9

ÜPU - Ülemäärane päevane unisus; EUS – Epworthi unisuse skaala, ÄTS – Ärkveloleku testi säilimine; Uinak – tahtmatute päevaste uinakute arv; KÜM - Kliiniline üldine muutus, UFT – Uneküsitluse funktsionaalsed tulemused

Uuringus 1 osales 246 katapleksiaga patsienti ja see sisaldab endas 1-nädalast tiitrimisperioodi. Esmasteks efektiivsuse kriteeriumiteks olid muutused ülemäärase päevase unisusega, mida mõõdeti

Epworthi unisuse skaalaga (EUS) ja patsiendi narkolepsiasümptomite ägeduse üldised muutused, mida hinnati kasutades kliinilise üldise muutuse (KÜM) kriteeriume.

Tabel 3 Uuring 1 Epworti unisuse skaala (EUS) kokkuvõte

Epworthi unisuse skaala (EUS; vahemik 0...24)				
Annuse grupp [g/d (n)]	Algväärtus	Lõppväärtus	Keskmine muutus algväärtusest	Algväärtuse muutus platseeboga võrreldes (p-väärtus)
Platseebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

Tabel 4 Uuring 1 kliiniliste üldiste muutuste (KÜM) kokkuvõte

Kliinilised üldised muutused (KÜM)		
Annuse grupp [g/d (n)]	Reageerijad* N (%)	Algväärtuse muutus platseeboga võrreldes (p-väärtus)
Platseebo (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

* Kliiniliste üldiste muutuste (KÜM) andmeid analüüsiti nende patsientide põhjal, kes paranesid väga hästi või hästi.

Uuring 2 võrdles narkolepsia haigetel esineva päevase unisuse raviks suukaudselt manustatud naatriumoksübaadi toimeid, modafiniili ja naatriumoksübaadi + modafiniili toimeid platseeboga. 8-nädalase topelt-pimeda perioodi vältel võtsid patsiendid neile määratud modafiniili või samaväärse platseebo annuse. Naatriumoksübaadi või samaväärne platseebo annus oli esimesed 4 nädalat 6 g päevas ja tõusis järgneval 4 nädalal 9 g päevas. Esmase efekti kriteerium oli üleliigne päevane unisus mõõdetuna objektiivse vastusena ärkveloleku testi säilimisele (ÄTS).

Tabel 5 Uuringu 2 ärkveloleku testi säilimise (ÄTS) kokkuvõte

UURING 2				
Annuse grupp	Algväärtus	Lõpp-väärtus	Keskmine muutus algväärtusest	Lõpp-väärtus võrreldes platseeboga
Platseebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Naatriumoksübaat (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001
Modafiniil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Naatriumoksübaat + Modafiniil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Uuringus 3 osales 136 narkoleptilist patsienti algselt mõõduka kuni ägeda katapleksiaga (keskmiselt 21 hoogu nädalas). Esmase efekti kriteerium selles uuringus oli kataplektiliste hoogude sagedus.

Tabel 6 Uuringu 3 tulemuste kokkuvõte.

Annus	Osalejate arv	Katapleksia episoodid		
Uuring 3		Algväärtus	Keskmine muutus algväärtusest	Algväärtuse muutus platseeboga võrreldes (p-väärtus)
		Keskmiselt hooge/nädalas		
Platseebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/päevas	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/päevas	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/päevas	33	23,5	-16	0,0008

Uuringus 4 osales 55 narkoleptilist patsienti, kes olid võtnud avatud märgistusega naatriumoksübaati 7 kuni 44 kuud. Patsiendid randomiseeriti jätkuraviks nende stabiilse naatriumoksübaadi annuse või platseeboga. Uuring 4 loodi spetsiaalselt naatriumoksübaadi jätkuva efektiivsuse hindamiseks pikaaegse kasutamise järgselt. Põhiline efektiivsuse kriteerium selles uuringus oli kataplektiliste hoogude sagedus.

Tabel 7 Uuringu 4 tulemuste kokkuvõte

Ravirühm	Osalejate arv	Katapleksia episoodid		
Uuring 4		Algväärtus	Keskmine muutus algväärtusest	Algväärtuse muutus platseeboga võrreldes (p-väärtus)
		Keskmiselt hooge/kahes nädalas		
Platseebo	29	4,0	21,0	-
Naatriumoksübaat	26	1,9	0	p <0,001

Uuringus 4 oli patsientide reageerimine, keda raviti annustega 6…9 g/päevas, arvuliselt sarnane, kuid mingit toimet ei täheldatud patsientide seas, keda raviti annustega alla 6 g/päevas.

Lapsed

Naatriumoksübaadi efektiivsust katapleksiat põdevatel lastel hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga, randomiseeritud, ravimi ärajätu mitmekeskuselises uuringus.

See uuring näitas naatriumoksübaadi kliinilist efektiivsust katapleksia ja liigse päevase unisuse (EDS) ravis lastel.
63 patsienti randomiseeriti efektiivsuse populatsiooni, kus esmane efektiivsuse tulemusnäitaja selles uuringus oli iganädalaste kataplektiliste hoogude arvu muutus stabiilse annuse perioodi ja topeltpimeda perioodi kahe viimase nädala vahel.

Topeltpimedas raviperioodis oli mediaan (Q1, Q3) muutus katapleksia episoodide nädalases arvus algväärtusest (s.t stabiilse annuse perioodi viimased 2 nädalat) 12,71 (3,44; 19,77) platseeborühma randomiseeritud patsientidel ja 0,27 (–1,00; 2,50) naatriumoksübaadi rühma randomiseeritud patsientidel.

Tabel 8 Uuringu 13-005 tulemuste kokkuvõte lastel/noorukitel

Ravirühm	Patsientide arv	Kataplektiliste hoogude arv nädalas (mediaan)		
		Algväärtus (st stabiilse annustamisperioodi viimased 2 nädalat)	**Topeltpime periood**	**Muutus algväärtusest**
Platseebo	32	4,67	21,25	12,71
Naatriumoksübaat	31	3,50	3,77	0,27
p-väärtus				< 0,0001

Kui alarühma analüüsid viidi läbi vanuserühmadega (7...11 aastat ja 12...17 aastat), täheldati sarnaseid tulemusi. Topeltpimeda raviperioodi jooksul oli 7 kuni 11 aasta vanuste uuritavate katapleksia hoogude nädalase arvu mediaanväärtuse (Q1, Q3) muutus algväärtusest platseeborühma randomiseeritud patsientidel 18,32 (7,58; 35,75) ja naatriumoksübaati rühma randomiseeritud patsientidel 0,13 (-1,15; 2,05) (p < 0,0001). Topeltpimeda raviperioodi jooksul oli 12 kuni 17 aasta vanuste uuritavate katapleksia hoogude nädalase arvu mediaanväärtuse (Q1, Q3) muutus algväärtusest platseeborühma randomiseeritud patsientidel 9,39 (1,08; 16,12) ja naatriumoksübaati rühma randomiseeritud patsientidel 0,58 (–0,88; 2,58) (p = 0,0044).

Topeltpimedal raviperioodil oli teisese tulemusnäitaja (ESS skooride muutus) mediaanne (Q1, Q3) muutus algväärtusest (mis toimus 3. visiidil – stabiilse annuse perioodi lõpus) Epworthi lastele ja noorukitele mõeldud unisuse skaala skooris (ESS-CHAD) 3,0 (1,0; 5,0) platseeborühma randomiseeritud patsientidel ja 0,0 (–1,0; 2,0) naatriumoksübaadi rühma patsientidel. Raviviisidevaheline astakmuutus võrreldes algtasemega oli statistiliselt oluline (p = 0,0004), kui kasutati kovariatsiooni astakanalüüsi, kus ravi oli faktor ja algväärtus oli ühismuutuja. Platseeborühma randomiseeritud uuritavatel oli algtasemel keskmisest kõrgem ESS (CHAD) skoor võrreldes naatriumoksübaati manustanud patsientidega.

Tabel 9. ESS (CHAD) skoori kokkuvõte topeltpimedal raviperioodil (efektiivsus populatsioonil)

Ravirühm	Patsientide arv	ESS-i (CHAD) skoori muutus (mediaan)		
		Algtase (3. visiit, stabiilse annuse periood)	**Topeltpimeda raviperioodi lõpp (4. visiit)**	**Muutus algtasemega võrreldes**
Platseebo	32	11,0	12,0	3,0
Naatriumoksübaat	31	8,0	9,0	0,0
p-väärtus				0,0004

Lühendid: ESS (CHAD) = Epworthi unisuse skaala lastele ja noorukitele

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast suukaudset manustamist imendub naatriumoksübaat kiiresti ja peaaegu täielikult; pärast väga rasvase söögi söömist imendumine viibib ja on vähenenud. Elimineerub peamiselt metabolismi kaudu poolväärtusajaga 0,5…1 tund. Farmakokineetilised parameetrid AUC vs ajakõver on mittelineaarsed, suurenedes 3,8 korda kui annus 4,5 grammilt kahekordistus 9 grammini. Korduva manustamise korral farmakokineetika ei muutu.

Imendumine
Naatriumoksübaat imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, absoluutne biosaadavus on ligikaudu 88%. Keskmine plasmakontsentratsiooni maksimum (1. ja 2. maksimum) pärast 9 g ööpäevase annuse manustamist jagatuna kaheks võrdseks annuseks manustatuna 4 tunnise vahega, olid vastavalt 78 ja 142 μg/ml. Keskmine aeg maksimaalse plasmakontsentratsioonini (T_{max}) jõudmiseks oli kaheksas farmakokineetika uuringus vahemikus 0,5…2 tundi. Pärast suukaudset manustamist suureneb naatriumoksübaadi sisaldus plasmas annuse suurendamisel enam kui proportsionaalselt. Ei ole uuritud ühekordseid annused enam kui 4,5 g. Naatriumoksübaadi manustamine vahetult pärast väga rasvase söögi söömist põhjustab imendumise edasilükkumist (keskmine T_{max} suureneb 0,75 tunnilt 2,0 tunnile) ja plasma kontsentratsiooni maksimum (C_{max}) väheneb keskmiselt 58% ning süsteemne omastatavus (AUC) 37 %.

Jaotumine
Naatriumoksübaat on hüdrofiilne ühend jaotusruumalaga vahemikus 190…384 ml/kg. Naatriumoksübaadi kontsentratsioonivahemikus 3…300 μg/ml, seondub plasmavalkudega vähem kui 1%.

Biotransformatsioon
Loomkatsete tulemused on näidanud, et naatriumoksübaadi peamine eliminatsiooni tee on metabolism, mille kestel toodetakse süsinikdioksiidi ja vett kasutades Krebsi tsüklit ja teiseselt β-oksüdeerimist. Esmane metabolismirada hõlmab tsütosoolset $NADP^+$-seotud enüümi, GHB-dehüdrogenaasi, mis katalüüsib naatriumoksübaadi muutumist suktsinaatsemialdehüüdiks, mis biotransformeerub seejärel ensüüm suktinaat semialdehüüd dehüdrogenaasi abil suktsinaathappeks. Suktsinaathape osaleb Krebsi tsüklis, kus ta metaboliseerub süsinikdioksiidiks ja veeks. Teine mitokondriaalne oksiidoreduktaasi ensüüm, transhüdrogenaas, katalüüsib samuti α-ketoglutaraadi juuresolekul suktsinaatsemialdehüüdi. Biotransformastiooni alternatiivne rada hõlmab β-oksüdatsiooni üle 3,4-dihüdroksübutüraadi atsetüül koensüüm A-ks, mis siseneb samuti tsitraathappe tsüklisse, mille tulemusel moodustub süsinikdioksiid ja vesi. Ühtegi aktiivset metaboliiti kindlaks tehtud ei ole.

In vitro uuringud maksa segatud mikrosoomidega viitavad sellele, et naatriumoksübaat ei inhibeeri oluliselt inimese maksa isoensüümide aktiivsust: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, või CYP3A kontsentratsioonis kuni 3 mM (378 μg/ml). Need tasemed on oluliselt suuremad terapeutilise annustega saavutatavatest.

Eritumine
Naatriumoksübaadi kliirens on peagu täielikult seotud biotransformatsiooniga süsinikdioksiidiks, mis eritub väljahingamisel. Keskmiselt ilmub uriini 6…8 tundi pärast annustamist alla 5% manustatud ravimist muutumatul kujul. Eritumine roojaga on ebaoluline.

Erirühmad

Eakad
Vähesel arvul üle 65-aasta vanustel patsientidel ei olnud naatriumoksübaadi farmakokineetikas erinevusi võrreldes alla 65-aasta vanuste patsientidega.

Lapsed
Naatriumoksübaadi peamised farmakokineetilised omadused lastel on samad, mida on kirjeldatud naatriumoksübaadi farmakokineetilistes uuringutes täiskasvanutel.

Sama annust mg/kg saavatel lastel ja täiskasvanutel on sarnased plasmakontsentratsiooni ja aja profiilid (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus
Kuna neerud naatriumoksübaadi eliminatsioonis olulist rolli ei oma, ei ole naatriumoksübaadi farmakokineetikat neerufunktsiooni häiretega patsientidel uuritud, neerufunktsiooni toimet naatriumoksübaadi farmakokineetikale oodata ei ole.

Maksakahjustus
Naatriumoksübaat allub märkimisväärsele presüsteemsele (esmane maksapassaaž) metabolismile. Pärast ühekordset suukaudset annust 25 mg/kg, on tsirroosiga patsientidel AUC väärtus kahekordne, kusjuures suukaudne kliirens 9,1 ml/min/kg tervetel vabatahtlikel väheneb vastavalt klass A (ilma astsiidita) ja klass C (astsiidiga) patsientidel 4,5 ja 4,1 ml/min/kg. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli klass C ja klass A patsientidel võrreldes kontrollisikutega oluliselt pikem (keskmine $t_{1/2}$ 59 ja 32 vs 22 minutit). Kõigil maksafunktsioonihäiretega patsientidel peab Xyrem'i algannust poole võrra vähendama ja annuse suurendamist peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.2).

Rass
Rassi sõltuvust naatriumoksübaadi metabolismile uuritud ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Naatriumoksübaadi korduvmanustamine rottidele (90 päeva ja 26 nädalat) ning koertele (52 nädalat) ei viidanud mingitele olulistele kliinilise keemia ja mikro- ning makropatoloogilistele leidudele. Raviga kaasnevad kliinilised nähud oli peamiselt seotud sedatsiooniga, vähenenud toitumisega ja sellele sekundaarselt järgneva kehakaalu langusega, kehakaalu iibe ja organite kaaluga. Mõju rottidele ja koertele NOEL'is oli madalam (~50%) kui inimesel. *In vivo* ja *in vitro* katsetes osutus naatriumoksübaat mitte-mutageenseks ja mitte-klastogeenseks.

Gammabutürolaktooni (GBL), gammaaminovõihappe eelravimit, mille mõju testiti sarnaselt eeldatava toimega inimesele (1,21…1,64 korda) klassifitseeriti NTP järgi kui mitte-kartsinogeenne rottidel ja ebakindel kartsinogeen hiirtel, põhjuseks feokromotsütoomi kerge suurenemine, mida oli raske interpreteerida suure surevuse tõttu selles annuse grupis. Oksübaadi kartsinogeensuse uuringutes rottidega ei leitud ainega seotud tuumoreid.

Gammaaminovõihape ei oma toimet paaritumisele, üldisele fertiilsusele või spermatosoidide parameetritele ega tekita ka rottidel embrüo/loote toksilisust annustes kuni 1000 mg/kg/päevas (1,64 korda inimesele avalduv toime, arvestatuna mittetiinele loomale). Suurte annuste korral F_1–loomadel perinataalne suremus suurenes ja poegade keskmine kaal imetamise perioodil vähenes. Selliste toimete seost arengule koos toksilisusega emasloomale ei ole kindlaks tehtud. Küülikutel täheldati kerget lootetoksilisust.

Kümnenädalases korduvtoksilisuse uuringus, mis viidi läbi noortel rottidel, keda raviti alates 21. kuni 90. elupäevani, põhjustas naatriumoksübaat noorloomadel kõrvaltoimeid, sealhulgas surmajuhtumeid, loomadel vanuses 21...27 päeva, mis vastab ligikaudu 3...4 aasta vanusele lastele. Äge toksilisus ilmnes laste eeldatavatest madalamate ekspositsioonide korral ning surmale eelnesid naatriumoksübaadiga seotud kliinilised nähud (bradüpnoe, raskendatud hingamine, vähenenud aktiivsus, taaruv kõnnak, orientatsioonihäire), vastavalt eeldatavale farmakoloogiale. Selle suhteliselt tugeva toksilisuse põhjus esimesel ravinädalal ei ole teada. See võib olla seotud asjaoluga, et noorloomadel esineb suurem süsteemne ekspositsioon võrreldes ealiselt vanemate noorloomadega. See võib olla tingitud ka noorloomadel suuremast tundlikkusest naatriumoksübaadi suhtes, võrreldes vanemate juveniilsete ja täiskasvanud rottidega, ja/või tolerantsuse tekkest. Täheldati ka kehakaalu ja toidutarbimise vähenemist, samuti nagu täiskasvanud loomadel, koos lisanduvate hingamisteede nähtudega (sügav ja aeglane hingamine). Naatriumoksübaat ei põhjustanud kõrvaltoimeid kasvule ja arengule kuni ekspositsioonitasemeni, mis on 2...4 korda kõrgem ekspositsioonitasemest, mis saavutatakse lastel maksimaalse soovitatava annuse korral (200 mg/kg kohta ööpäevas lastel kehakaaluga alla 45 kg või 9 g ööpäevas lastel kehakaaluga ≥ 45 kg).

Ravimi diskriminatsiooni uuringus näidati, et gammaaminovõihape tekitab unikaalse diskrimineeriva stiimuli, mis mõnes mõttes on sarnane alkoholi, morfiini ja teatud GABA-mimeetiliste ravimite tekitatule. Isemanustamise uuringutes rottide, hiirte ja ahvidega on saadud vasturääkivaid andmeid, kusjuures selgelt on näidatud tolerantsuse teket gammaaminovõihappele ja samuti ristuvat tolerantsust alkoholile ja baklofeenile.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Puhastatud vesi
Õunhape, pH reguleerimiseks
Naatriumhüdroksiid, pH reguleerimiseks

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

Pärast pudeli esmakordset avamist: 90 päeva.

Pärast lahjendamist annustamistopsis, tuleb ravim kasutada 24 tunni jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise erivahendid

180 ml lahust on merevaigukollases ovaalses PET pudelis (240 ml), suletud plastik-/fooliumsulguriga ja lapsekindla turvakorgiga, mis on tehtud HDPE/polüpropüleenist koos pressitud paberplaadist sisevooderdisega.

Iga kartongkarp sisaldab ühte pudelit, pudelile asetatavat adapterit, gradueeritud mõõtevahendit (polüpropüleen süstal), kahte polüpropüleenist annustamistopsi ja kahte HDPE-st lapsekindla keermega korki.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/05/312/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. oktoober 2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
http://www.ema.europa.eu

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Eri- ja piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab Xyrem'i jaoks välja töötama koolitusprogrammi, tagamaks seda, et arstid, kes kavatsevad Xyrem'i välja kirjutada, oleksid teadlikud Xyrem'i annustamisest ja olulistest riskidest.

Selle kõikehõlmava programmi viis komponenti on:
- Nimekiri tervishoiutöötaja jaoks (st ravi alustamise ja järelkontrolli visiitide vormid): tuletab arstidele meelde, et nad kontrolliksid järgmist:
  a) Vastunäidustusi, hoiatusi ja ettevaatusabinõusid ravimi omaduste kokkuvõttest ning pöörab eriti tähelepanu asjaolule, et Xyrem võib põhjustada kesknärvisüsteemi (KNS) ja hingamise depressiooni ning et alkohol võib suurendada KNS depressiooni ning et Xyrem'i puhul on võimalik kuritarvitamise teke.

b) Laste puhul: kehapikkust, kehakaalu, õppimisvõimet, sotsiaalset ja psühhiaatrilist käitumist.

- Korduma kippuvad küsimused (KKK) patsientidele (antakse patsiendile): vastused patsientide mõnedele võimalikele küsimustele Xyrem'i võtmise kohta.
- Juhised patsientidele naatriumoksübaadi manustamiseks (antakse patsiendile): teave patsientidele Xyrem'i kasutamise kohta.
- Xyrem'i juhend lastele ja nende hooldajatele teabega naatriumoksübaadi ohutu kasutamise ja käsitsemise kohta.
- Patsiendi ohutuskaart (antakse patsiendile): tuletab patsientidele, hooldajatele ja arstidele meelde olulist ohutusalast teavet, mis on seotud Xyrem'i kasutamisega.

Müügiloa hoidja on välja töötanud kontrollitud levitamisprogrammi, mis suurendab olemasolevat kontrolli Xyrem'i jaoks, tagamaks, et ravim jõuab ettenähtud populatsioonini, kelleks on narkolepsiaga patsiendid ning samal ajal minimeerib riski, et Xyrem jõuab nendeni, kes soovivad seda väärkasutada.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp ja pudel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xyrem 500 mg/ml suukaudne lahus
Natrii oxybas

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga ml lahust sisaldab 500 mg naatriumoksübaati.

3. ABIAINED

Suur naatriumisisaldus – lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne lahus

Üks pudel 180 ml suukaudset lahust

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Pärast pudeli esmakordset avamist kasutada ravim 90 päeva jooksul.
Pärast lahjenduse valmistamist annustamistopsi tuleb ravim kasutada 24 tunni jooksul.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/05/312/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Xyrem 500 mg/ml (ainult karbil)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Xyrem 500 mg/ml suukaudne lahus
Naatriumoksübaat

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoimete, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord
1. Mis ravim on Xyrem ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xyrem'i võtmist
3. Kuidas Xyrem'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xyrem'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xyrem ja milleks seda kasutatakse

Xyrem sisaldab toimeainet naatriumoksübaat. Xyrem toimib öise une kindlustajana, kuigi tema täpne toimemehhanism ei ole teada.

Xyrem'i kasutatakse narkolepsia raviks katapleksiaga täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates 7 aasta vanusest.

Narkolepsia on unehäire, mis võib väljenduda äkilistes uneepisoodides normaalse tööaja jooksul, aga ka katapleksia, unehalvatuse, hallutsinatsioonide ja halva unena. Katapleksia on äkki algavad lihasnõrkuse ja –halvatuse hood ilma meelemärkuse kaotuseta, vastuseks äkilisele emotsionaalsele reaktsioonile nagu viha, hirm, rõõm, naer või üllatus.

2. Mida on vaja teada enne Xyrem'i võtmist

Xyrem'i ei tohi võtta:
- kui olete naatriumoksübaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on suktsinaatdehüdrogenaasi vaegus (harvaesinev ainevahetushaigus);
- kui teil on raske depressioon;
- kui teid on ravitud opiaatide või barbituraatidega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Xyrem'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga:
- kui teil on hingamise või kopsuprobleemid (ja eriti juhul, kui olete ülekaaluline), kuna Xyrem võib põhjustada hingamisraskusi;
- kui teil on või on varem esinenud depressiooni, suitsiidimõtteid, ärevust, psühhoosi (vaimne häire, mis võib hõlmata hallutsinatsioone, ebaselget kõnet või korrapäratut ja agiteeritud käitumist) või bipolaarset häiret;
- kui teil on südamepuudulikkus, hüpertensioon (kõrge vererõhk), maksa või neeruprobleemid, võib tekkida vajadus annuse kohandamiseks;
- kui te olete varem ravimeid kuritarvitanud;
- kui teil on epilepsia, kuna Xyrem'i kasutamine ei ole selle seisundi puhul soovitatav;

- kui teil on porfüüria (harvaesinev ainevahetushäire).

Kui teil esineb mõni neist eelpool loetletud probleemidest, rääkige sellest enne Xyrem'i võtmist arstile.

Kui te võtate Xyrem'i ning kogete voodimärgamist ja pidamatust (nii uriini kui rooja), segasust, hallutsinatsioone, uneskõndimise episoode või ebaloomulikke mõtteid, peate sellest arstile otsekohe rääkima. Kuigi need toimed on ebatavalised, kui nad siiski tekivad, on nad enamasti oma loomult kerged ja mõõdukad.

Kui te olete eakas, jälgib arst teie seisundit hoolikalt, kas Xyrem'il on soovitud toime.

Xyrem'il on hästi teada sõltuvust tekitav toime. Pärast naatriumoksübaadi mittesihipärast (kuri)tarvitamist on esinenud sõltuvuse juhtumeid.

Teie arst küsib teilt ravimite kuritarvitamise kohta minevikus enne ravi alustamist Xyrem'iga ja selle ravimi kasutamise ajal.

Lapsed ja noorukid

Xyrem'i võib kasutada noorukitel ja lastel alates 7 aasta vanusest, kui nende kehakaal on suurem kui 15 kg.

Xyrem'i ei tohi võtta lapsed, kes on nooremad kui 7 aastat või kaaluvad vähem kui 15 kg.

Laste ja noorukite puhul jälgib arst regulaarselt kehakaalu.

Kui arst kohandab annust, mis võib kesta mitu nädalat, peavad vanemad/hooldajad hoolikalt jälgima lapse hingamist esimese 2 tunni jooksul pärast naatriumoksübaadi võtmist, et hinnata mis tahes hingamisega seotud häire olemasolu, nt hingamise lühiajaline seiskumine magamise ajal, häälekas hingamine ja huulte ja näo sinakaks värvumine. Hingamishäire esinemise korral tuleb pöörduda meditsiinilise abi saamiseks esimesel võimalusel arsti poole. Kui pärast esimest annust täheldatakse mis tahes kõrvalekaldeid, ei tohi teist annust manustada. Kui kõrvalekaldeid ei täheldata, võib manustada teise annuse. Teist annust ei tohi manustada varem kui 2,5 tundi või hiljem kui 4 tundi pärast esimest annust.

Kui teil esineb või on esinenud meeleolu häireid, eriti kui tunnete end väga kurvana või olete kaotanud huvi elu vastu, on tähtis rääkida sellest arstile või hooldajale.

Muud ravimid ja Xyrem
Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Xyrem'i ei tohi kasutada koos uinutitega ja kesknärvisüsteemi (on seotud aju ja seljaaju tööga) aktiivsust pärssivate ravimitega.

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate järgnevaid ravimeid:
- kesknärvisüsteemi aktiivsust tõstvad ravimid
- antidepressandid
- sarnaselt organismi toimivad ravimid (nt valporaat, fenütoiin või etosuksimiid, mida kasutatakse hoogude raviks)
- topiramaat (kasutatakse epilepsia raviks)

Kui te kasutate valproaati, siis peab arst teie Xyrem'i annust kohandama, et hoiduda koostoimetest valproaadiga (vt lõik 3).

Xyrem koos alkoholiga
Xyrem'i kasutamise ajal ei tohi te alkoholi tarvitada, sest ravimi toime võib suureneda.

Rasedus ja imetamine
Kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
Väga vähesed naised on raseduse ajal mõnikord kasutanud Xyrem'i ning vähestel neist on esinenud spontaanset aborti. Xyrem'i kasutamise riskid raseduse ajal ei ole teada, sellepärast ei ole Xyrem'i kasutamine raseduse asjal või naistel, kes soovivad rasestuda soovitatav.

Xyrem'i kasutavad patsiendid peavad imetamise lõpetama kuna on teada, et Xyrem eritub rinnapiima. Uuringud on näidanud, et rinnaga toidetavatel imikutel esineb unehäireid.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Xyrem võib teid mõjutada, kui te juhite autot või käsitsete masinaid. Ravi ajal Xyrem'iga ärge juhtige autot, ärge käsitsege masinaid ega sooritage muid kõrgendatud tähelepanu nõudvaid tegevusi vähemalt 6 tundi pärast naatriumoksübaadi kasutamist. Kui te esimest korda alustate Xyrem'i võtmist ning kuni te ei tea, kas see ravim teeb teid järgmisel päeval uniseks, olge autot juhtides, masinaid käsitsedes või tehes mida tahes, mis võib olla ohtlik või vajab teilt täielikku vaimset tähelepanu, äärmiselt ettevaatlik.

Lastele, arstidele, vanematele või hooldajatele tuleb soovitada, et tegevuste sooritamiseks, mis nõuavad vaimset erksust, tähelepanu, motoorset koordinatsiooni või millega kaasneb füüsiline risk, on vajalik ooteaeg pikem kui 6 tundi, sõltuvalt individuaalsest tundlikkusest.

Xyrem sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab 182,24 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes grammis. See on võrdne 9,11%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui vajate 2 g naatriumoksübaati (Xyrem) või rohkem ööpäevas pikema aja vältel, eriti kui teile on soovitatud madala soola- või naatriumisisaldusega dieeti.

3. Kuidas Xyrem'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Xyrem'i annuste ettevalmistamisel on oluline kasutada karbis olevat süstalt. Xyrem'i süstlal on kaks erinevat mõõteskaalat: üks skaala võib olla teile kasulikum kui teine, olenevalt sellest, millise annuse arst on määranud. Iga skaalat vaadates näete, milline skaala näitab teile määratud annuse täpset märki.

Täiskasvanud – ainult Xyrem'i manustamine
- Soovitatav annus täiskasvanutel on 4,5 g ööpäevas, võetuna kahe eraldi annusena, kumbki 2,25 g.
- Teie arst võib annust järk-järgult suurendada maksimaalselt 9 g-ni ööpäevas, mida võetakse kahe eraldi 4,5 g annusena.
- Võtke Xyrem'i suukaudselt kaks korda igal öösel.
  - Esimene annus võtke vahetult enne voodisse heitmist ja teine annus 2 ½ …4 tundi hiljem. Teil võib olla vaja kasutada äratuskella, et ärgata õigeks ajaks ja võtta teine annus.
  - Söök vähendab imenduva Xyrem'i kogust teie organismis. Seetõttu on parem võtta Xyrem'i kindlal ajal, 2 kuni 3 tundi pärast sööki. Valmistage mõlemad annused enne magamaheitmist ette.
  - Võtke annused ära 24 tunni jooksul pärast valmistamist.

Noorukid ja lapsed vanuses 7 aastat või vanemad, kes kaaluvad vähemalt 15 kg – ainult Xyrem'i manustamine
Nendele, kes on 7 aastased või vanemad ja kaaluvad 15 kg või rohkem, määrab arst õige annuse, mis põhineb teie kehakaalul.

Teie arst määrab teile õige annuse. Ärge ületage teile määratud annust.

Täiskasvanud – Xyrem'i võtmine koos valproaadiga
Kui te võtate valproaati koos Xyrem'iga, siis peab teie arst Xyrem'i annust kohandama.

- Samaaegsel manustamisel koos valproaadiga on Xyrem'i soovitatav algannus täiskasvanutel 3,6 g ööpäevas, mis võetakse kahe eraldi annusena 1,8 g.
- Võtke esimene annus enne magamaheitmist ja teine annus 2 ½…4 tundi hiljem.

Noorukid ja lapsed vanuses 7 aastat ja vanemad, kes kaaluvad vähemalt 15 kg – Xyrem'i võtmine koos valproaadiga
Kui võtate valproaati koos Xyrem'iga, kohandab arst teile määratud Xyrem'i annust.

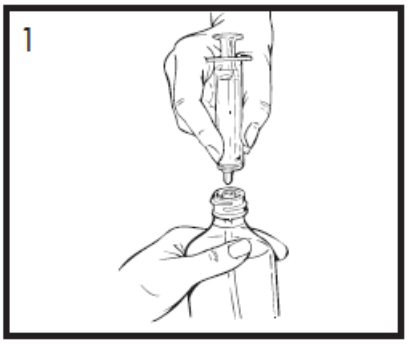
Neeru- või maksaprobleemid
- Kui teil on neeruprobleeme, siis peate arvestama toitumissoovitust vähendada naatriumi (soola) tarbimist. Kui teil on maksaprobleeme, siis on vaja ravimi algannus poolitada. Teie arst suurendab astmeliselt ravimi annust.

Juhised, kuidas lahjendada Xyrem'i

Järgnevad juhised selgitavad teile kuidas Xyrem'i ette valmistada. Palun lugege seda juhist hoolikalt ja järgige seda aste-astmelt. Ärge lubage lastel Xyrem'i valmistada.

Teie abistamiseks sisaldab Xyrem'i karp 1 pudelit ravimiga, mõõtesüstalt (kahe erineva mõõteskaalaga) ja kaht annustamistopsi, millel on lastekindel turvakork.

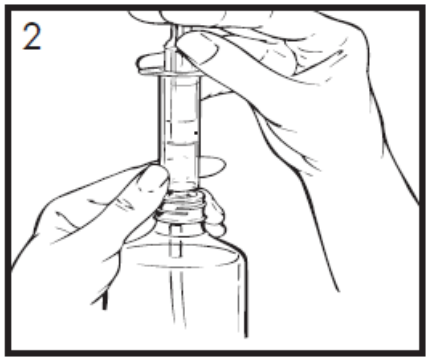
1. samm
- Eemaldage pudeli kork surudes seda alla ja keerates vastupäeva (vasakule).
- Pärast korgi eemaldamist asetage pudel püsti lauale.
- Pudelil on fooliumiga kaetud plastiksulgur, mis tuleb enne pudeli esmakordset kasutamist eemaldada.
- Hoides pudelit püstises asendis asetage sellele pudeli kaelale surutav adapter. Seda tuleb teha ainult üks kord, siis kui pudel esmakordselt avatakse. Seejärel võib selle adapteri jätta pudelile kogu ülejäänud kasutamisajaks.



2. samm

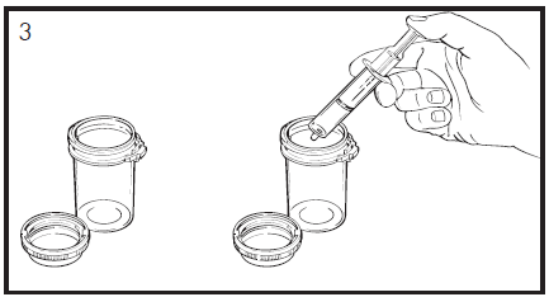
- Järgmiseks asetage mõõtesüstla ots avatud pudelikaela keskele ning suruge aeglaselt alla.

- Hoides pudelit ja süstalt ühes käes, tõmmake süstlasse sisse vajalik annus tõmmates kolbi üles. Märkus: Ravim ei tule süstlasse, kui te ei hoia pudelit püstises asendis.



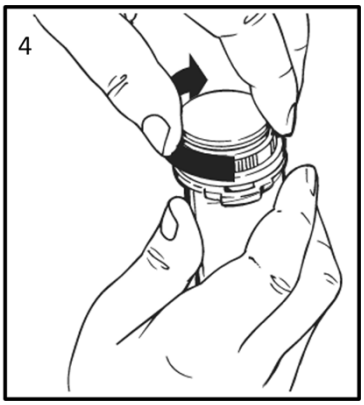
3. samm

- Eemaldage süstal pudelilt.
- Tühjendage süstal ühte annustamistopsi surudes süstla kolvile.
- Korrake seda sammu teise annustamistopsiga. Seejärel lisage kumbagi topsi ligikaudu 60 ml vett (60 ml on umbes 4 supilusikatäit).



4. samm

- Pange annustamistopsidele kaitsekorgid ja keerake päripäeva (paremale) kuni kostub klõps ja see lukustub lastekindlas asendis (pange tähele, et annustamistopsi kork on tagasipööratav, seega on korgi lastekindlalt sulgumine tagatud vaid juhul, kostub klõps).
- Loputage süstal veega.



kui

- Just enne magamaminekut:
  - Täiskasvanud peavad asetama teise annuse oma voodi kõrvale.
  - Noorukite ja 7-aastaste ja vanemate laste vanem või hooldaja ei tohi jätta teist annust lapse voodi kõrvale ega lapsele kättesaadavasse kohta.
  - Teil võib olla vaja kasutada äratuskella, et ärgata õigeks ajaks ja võtta teine annus mitte varem kui 2 ½ tundi ja mitte hiljem kui 4 tundi pärast esimest annust.

Seejärel:

- Eemaldage kork esimeselt topsilt, surudes lastekindlat korki alla ja keerates seda vastupäeva (vasakule).
- Jooge kogu topsi sisu voodis istudes, keerake kork peale tagasi ning heitke kohe pikali. Lastele, kes magavad kauem kui 8 tundi, kuid vähem kui 12 tundi, võib esimese annuse anda pärast seda, kui laps on 1 või 2 tundi maganud.

- Kui te ärkate üles või äratate lapse 2 ½…4 tundi hiljem, võtke teiselt annustamistopsilt kork. Istudes voodis, jooge kogu teise topsi sisu enne uuesti pikali heitmist ja jätkake magamist. Sulgege teine tops korgiga.

Kui teil on tunne, et Xyrem'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Xyrem'i rohkem kui ette nähtud
Xyrem'i üleannustamisel tekivad järgmised sümptomid: agiteeritus, segasus, liigutuste häired, hingamishäired, nägemishäired, tugev higistamine, peavalu, oksendamine, teadvuse hägunemine, mis viib koomani, ning krambihood, ülemäärane janu, lihaskrambid ja nõrkus. Kui te võtate Xyrem'i rohkem kui teile on määratud, või võtate kogemata rohkem, kutsuge otsekohe kiirabi. Te peate võtma etiketiga pudeli endaga kaasa, isegi kui see on tühi.

Kui te unustate Xyrem'i võtta
Kui te unustate ühe annuse võtta, võtke see niipea kui see teile meenub ja seejärel jätkake nagu varem. Kui teil jääb kaks annust vahele, jätkegi see võtmata ning ärge võtke Xyrem'i enne kui järgmiseks ööseks. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te ei ole kindel, kas te võtsite Xyrem'i
Kui te ei ole annuse manustamise suhtes kindel, ärge manustage uut annust üleannustamise riski vältimiseks.

Kui te lõpetate Xyrem'i võtmise
Te peate jätkama Xyrem'i võtmist niikaua kui arst on seda teha käskinud. Kui te ravi katkestate, võite kogeda, kuidas teie katapleksia hood hakkavad jälle korduma, ning teil tekivad unetus, peavalu, ängistus, pearinglus, unehäired, unisus, hallutsinatsioonid ja ebaloomulikud mõtted.
Kui te katkestate ravi Xyrem'iga enam kui 14 järjestikuseks päevaks, tuleb teil konsulteerida arstiga, sest te peate uuesti ravi alustama Xyrem'i vähendatud annusega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need on tavaliselt kerged kuni mõõdukad.

Täiskasvanud – kliinilistes uuringutes kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed
(esines 10% kuni 20% patsientidest)
- pearinglus
- iiveldus
- peavalu

Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Lapsed ja noorukid – kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilises uuringus:
- voodimärgamine (18,3%)
- iiveldus (12,5%)
- oksendamine (8,7%)
- kehakaalu langus (8,7%)
- söögiisu vähenemine (6,7%)
- peavalu (5,8%)
- pearinglus (5,8%)
- enesetapumõtted (1%)
- vaimselt halb enesetunne (reaalsustaju kadumine) (1%)

Kui teil tekib mõni neist kõrvaltoimetest, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel on sarnased. Kui teil tekib mis tahes allpool loetletud kõrvaltoimetest, rääkige sellest kohe oma arstile:

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel kasutajal 10-st):

- iiveldus
- pearinglus
- peavalu

Sage (võib esineda kuni ühel kasutajal 10-st):

- unehäired sh unetus, ebatavalised unenäod, uneparalüüs, unisus, õudusunenäod, unes kõndimine, voodimärgamine, ülemäärane päevane unisus, uinumisraskused öö jooksul
- joobnud tunne, värisemine, segasusseisund/ desorientatsioon, nägemise hägunemine, tasakaaluhäired, kukkumine, pearingluse tunne (vertiigo),
- südame pekslemine, vererõhu tõus, hingeldus
- oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus
- anoreksia, vähenenud söögiisu, kehakaalu langus
- nõrkus, väsimus, sedatsioon
- higistamine
- depressioon
- lihaskrambid, turse
- liigesevalu, seljavalu
- tähelepanuhäired, tundlikkuse häired, eriti puutetundlikkus, ebanormaalne puutetundlikkus, ebanormaalne maitsetundlikkus
- ärevus, närvilisus
- uriinipidamatus
- norskamine, ninakinnisus
- lööve
- sinusiit e ninakõrvalkoobaste põletik, nina- ja kurgupõletik

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel kasutajal 100-st):

- psühhoos (vaimne häire, mis võib hõlmata hallutsinatsioone, seosetut kõnet või desorganiseeritud ja erutatud käitumist)
- paranoia, mõtlemishäired, hallutsinatsioonid, agitatsioon, enesetapukatse
- uinumisraskused, rahutute jalgade sündroom
- unustamine
- müokloonus (tahtmatud lihaste kokkutõmbed)
- kontrollimatu roojamine
- ülitundlikkus

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- krambid
- hingamissügavuse või -sageduse vähenemine, hingamise lühiajaline seiskumine magamise ajal
- nõgestõbi
- enesetapumõtted, luulud, vägivallamõtted (sh teiste kahjustamine)
- ärrituvus, agressiivsus
- eufooriline meeleolu
- paanikahoog
- maania / bipolaarne häire
- suukuivus, vedelikupuudus
- näo turse (angioödeem)
- bruksism (hammaste krigistamine ja lõua kokkusurumine)
- pollakisuuria / urineerimistung (suurenenud vajadus urineerida)
- tinnitus (püsiv heli kõrvades, nt helin või sumin)
- magamisega seotud söömishäire
- söögiisu suurenemine
- teadvusekaotus
- düskineesia (nt jäsemete ebanormaalsed, kontrollimatud liigutused)

- kõõm
- seksuaaltungi suurenemine
- noktuuria (ülemäärane öine urineerimine)
- lämbumistunne

Kui kogete mis tahes ülalnimetatud kõrvaltoimet, **rääkige sellest kohe oma arstile.**

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xyrem'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil (Kõlblik kuni). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast annustamistopsis lahjendamist tuleb ravim kasutada ära 24 tunni jooksul.

Kui te olete juba kord Xyrem'i pudeli avanud, tuleb selle sisu, mida ei ole 90 päeva jooksul pärast avamist kasutatud, hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xyrem sisaldab
- Toimeaine on naatriumoksübaat. Iga ml sisaldab 500 mg naatriumoksübaati.
- Teised koostisosad on puhastatud vesi, õunhape ja naatriumhüdroksiid.

Kuidas Xyrem välja näeb ja pakendi sisu
Xyrem'i tarnitakse 240 ml merevaigukollases plastikpudelis, mis sisaldab 180 ml suukaudset lahust ja mis on suletud lastekindla korgiga. Pudelil on ülaosas korgi all plastikuga kaetud fooliumsulgur. Iga pakk sisaldab ühe pudeli, adapteri (PIBA), plastikust mõõtesüstla ja kaks lastekindlate korkidega annustamistopsi.
Xyrem on selge kuni kergelt opalestseeruv lahus.
Merevaigukollane plastikpudel sisaldab 180 ml suukaudset lahust.

Müügiloa hoidja
UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Brüssel, Belgia

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

Te peate saama kogu informatsioonipaketi Xyrem'i kohta oma raviarstilt, see sisaldab voldikut teabega ravimi kasutamise kohta, patsiendi infolehte vastustega sagedasematele küsimustele ning patsiendi ohutuskaarti. Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu/