

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xyrem 500 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename tirpalo ml yra 500 mg natrio oksibato (natrii oxybas).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Geriamasis tirpalas – bespalvis arba silpnai opalinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių, paauglių ir 7 metų bei vyresnių vaikų, sergančių narkolepsija su katapleksija, gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vaistą paskirti ir pacientą sekti gydymosi metu gali tik gydytojas, kuris turi patirties gydant narkolepsiją. Gydytojai privalo griežtai laikytis kontraindikacijų, išpėjimų ir atsargumo priemonių.

Dozavimas

Suaugusieji

Rekomenduojama pradinė natrio oksibato dozė yra 4,5 g per parą, kuri dalijama į dvi lygias dalis po 2,25 g/dozės. Dozę reikia didinti palaipsniui po 1,5 g per parą (pvz., po 0,75 g/dozės), įvertinant vaisto veiksmingumą ir toleravimą (žr. 4.4 skyrių), kol pasiekiamas didžiausias 9 g per parą dozės, kuri dalijama į dvi lygias dalis po 4,5 g/dozės. Didinant vaisto dozę reikia išlaikyti mažiausiai nuo vienos iki dviejų savaičių intervalą. Negalima viršyti 9 g per parą dozės dėl galimų sunkių šalutinių simptomų, kurie pasireiškia skiriant 18 g per parą ir daugiau (žr. 4.4 skyrių).

Vienkartinių 4,5 g dozių skirti negalima, išskyrus atvejus, kai pacientui jau yra nustatyta tokia dozė.

Jei natrio oksibatas vartojamas kartu su valproatu (žr. 4.5 skyrių), rekomenduojama natrio oksibato dozę sumažinti 20%. Rekomenduojama pradinė per burną vartojamo natrio oksibato dozė, kai ji vartojama kartu su valproatu, yra 3,6 g per parą, kuri dalijama į dvi lygias dalis apytikriai po 1,8 g. Jei šių vaistinių preparatų būtina vartoti kartu, reikia stebėti paciento atsaką bei toleravimą ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 4.4 skyrių).

Xyrem vartojimo nutraukimas

Natrio oksibato vartojimo nutraukimas sisteminiu požiūriu klinikiniais kontroliuojamais tyrimais neįvertintas (žr. 4.4 skyrių).

Jeigu pacientas nutraukia vaistinio preparato vartojimą ilgiau nei 14 dienų iš eilės, jam dozės nustatymą vėl reikia pradėti nuo mažiausios dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Skiriant natrio oksibatą senyviems pacientams, reikia atidžiai kontroliuoti jų motorines ir (arba) suvokimo funkcijas (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Esant sutrikusiai kepenų funkcijai, iš pradžių reikia skirti pusę įprastinės vaisto dozės ir atidžiai kontroliuoti atsaką į vaisto dozės didinimą (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Visi pacientai, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, turi laikytis rekomendacijos vartoti mažiau druskos (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Paaugliai ir vaikai nuo 7 metų, kurių kūno svoris ne mažesnis kaip 15 kg:

Xyrem vartojamas per burną du kartus per naktį. Dozavimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojama natrio oksibato dozė pradedant vartoti ir didinant dozę vaikams

Paciento svoris	Pradinė bendra paros dozė (dozę padalijus į 2 dalis)*	Dozės didinimo režimas (iki klinikinio poveikio)	Rekomenduojama maksimali paros dozė
Nuo 15 kg iki < 20 kg	≤ 1 g per parą	≤ 0,5 g per parą per savaitę	0,2 g/kg per parą
Nuo 20 kg iki < 30 kg	≤ 2 g per parą	≤ 1 g per parą per savaitę	
Nuo 30 kg iki < 45 kg	≤ 3 g per parą	≤ 1 g per parą per savaitę	
≥ 45 kg	≤ 4,5 g per parą	≤ 1,5 g per parą per savaitę	9 g per parą

*Einant miegoti ir praėjus 2,5–4 valandoms. Vaikams, kurie miega ilgiau nei 8 valandas per naktį, natrio oksibatas gali būti skiriamas kiek pamiegojus, kol vaikas dar lovoje, dviem lygiomis dalimis 2,5–4 valandų intervalu.

Dozę reikia laipsniškai didinti iki poveikio, atsižvelgiant į veiksmingumą ir toleravimą (žr. 4.4 skyrių). Tarp dozių didinimo rekomenduojamas bent vienos ar dviejų savaitių intervalas. Rekomendacijos dėl natrio oksibato dozės (pradinė dozė, dozės didinimo režimas ir maksimali dozė) vaikams priklauso nuo kūno svorio. Todėl reikia reguliariai tikrinti pacientų kūno svorį, ypač dozės didinimo metu, kad būtų užtikrinta, jog skiriama tinkama natrio oksibato dozė.

Mažiau kaip 45 kg sveriantiems vaikams rekomenduojama maksimali bendra paros dozė yra 0,2 g/kg per parą. 45 kg ir daugiau sveriantiems vaikams maksimali bendra paros dozė yra 9 g per parą.

Jei natrio oksibatas ir valproatas vartojami kartu (žr. 4.5 skyrių), natrio oksibato dozę rekomenduojama sumažinti 20 %, pvz., vartoti 4,8 g per parą, o ne 6 g per parą.

Natrio oksibato saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems nei 7 metų, neištirti, todėl natrio oksibatas nerekomenduojamas jaunesniems nei 7 metų vaikams. Vaikams, kurių kūno svoris mažesnis nei 15 kg, natrio oksibato skirti negalima.

Vartojimo metodas

Xyrem reikia gerti prieš einant miegoti ir pakartotinai po 2,5-4 valandų. Rekomenduojama abi Xyrem dozes pasiruošti vartojimui tuo pačiu metu prieš einant miegoti.

Xyrem tiekiamas kartu su graduotu matavimo švirkštu ir dviem 90 ml dozavimo taurelėmis su vaikų sunkiai atidaromais uždariais. Prieš vartojimą kiekvieną atmatuotą natrio oksibato dozę reikia supilti į dozavimo taurelę ir praskiesti 60 ml vandens. Kadangi maistas ženkliai sumažina natrio oksibato biologinį prieinamumą, tiek suaugę pacientai, tiek ir vaikai pavalgę turi palaukti bent kelias (2-3) valandas iki pirmos Xyrem dozės vartojimo vakare prieš miegą. Suaugę pacientai ir vaikai visada turi laikytis to paties laiko režimo vartojant vaisto maitinimosi atžvilgiu. Dozę reikia suvartoti per 24 val. po paruošimo, priešingu atveju reikia išmesti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, sergantiems didžiąja depresija.

Pacientams, kuriems nustatytas sukcinato semialdehido dehidrogenazės nepakankamumas.

Pacientams, gydomiems opioidais arba barbitūratais.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Xyrem potencialiai gali slopinti kvėpavimą.

Kvėpavimo ir CNS slopinimas

Natrio oksibatas gali sukelti kvėpavimo slopinimą. Prieš gydant, pacientai turi būti įvertinti dėl miego apnėjos, ir svarstant dėl gydymo reikia laikytis atsargumo. Apnėja ir kvėpavimo slopinimas buvo stebėtas nevalgiusiems sveikiems asmenims po to, kai jie išgėrė vienkartinę 4,5 g dozę (du kartus didesnę už rekomenduojamą pradinę dozę). Po patekimo į rinką stebėjimo laikotarpiu buvo pastebėta, kad natrio oksibato vartojimas gali sukelti dusimo jausmą pacientams miegant. Paciento reikia pasiteirauti, ar jis jaučia įtaką centrinei nervų sistemai (CNS), ar neslopinamas kvėpavimas. Pacientus reikia stebėti dėl gydymo metu galinčių pasireikšti kvėpavimo slopinimo požymių. Ypač reikia atkreipti dėmesį į tuos pacientus, kurie serga kvėpavimo sistemos ligomis. Dėl didesnio miego apnėjos pavojaus, skiriant natrio oksibatą, reikia atidžiai stebėti pacientus, kurių KMI ≥ 40 kg/m².

Apie 80% pacientų, klinikinių tyrimų metu gydytų natrio oksibatu, vartojo ir CNS stimuliuojančius vaistus. Ar tai turėjo įtakos kvėpavimui nakties metu, nežinoma. Prieš didinant natrio oksibato dozę (žr. 4.2 skyrių), gydytojas turi atkreipti dėmesį į tai, kad miego apnėja pasireiškia daugiau nei 50% pacientų, sergančių narkolepsija.

- *Benzodiazepinai*
Įvertinant galimą didesnę kvėpavimo slopinimo riziką, reikia vengti kartu skirti benzodiazepinų ir natrio oksibato.
- *Alkoholis ir CNS slopinantys vaistiniai preparatai*
Alkoholio arba bet kurio CNS slopinančio vaistinio preparato vartojimas kartu su natrio oksibatu gali sustiprinti natrio oksibato slopinamąjį poveikį CNS, o taip pat padidinti kvėpavimo slopinimo riziką. Todėl pacientus reikia įspėti, kad kartu su natrio oksibatu jie nevertėtų alkoholio.
- *Gama hidroksibutiratas (GHB) dehidrogenazės inhibitoriai*
Atsargiai reikia skirti pacientams, kurie gydomi kartu su valproatu ar kitais GHB dehidrogenazės inhibitoriais, nes buvo stebėta farmakokinetinė ir farmakodinaminė sąveika, kai natrio oksibatas buvo vartojamas kartu su valproatu (žr. 4.5 skyrių). Jei šių vaistinių preparatų

būtina vartoti kartu, reikia apsvarstyti dozės koregavimo būtinybę (žr. 4.2 skyrių). Taip pat reikia stebėti paciento atsaką bei toleravimą ir atitinkamai koreguoti dozę.

- Topiramatas

Vartojant natrio oksibato kartu su topiramatu buvo kliniškai stebėta koma ir padidėjusi GHB koncentracija plazmoje. Todėl pacientus reikia įspėti, kad kartu su natrio oksibatu jie nevartotų topiramato (žr. 4.5 skyrių).

Piktnaudžiavimo galimybė ir priklausomybė

Natrio oksibatas, kaip gama hidroksibutirato (GHB) natrio druska, yra CNS slopinanti veiklioji medžiaga, kuria, gerai žinoma, yra galimybė piktnaudžiauti. Prieš pradėdant gydymą gydytojas privalo atidžiai įvertinti paciento anamnezę dėl piktnaudžiavimo vaistais ar polinkio piktnaudžiauti. Pacientai turi būti reguliariai stebimi ir įtarus piktnaudžiavimą, gydymą natrio oksibatu reikia nutraukti.

Yra informacijos apie priklausomybę po neteisėto GHB vartojimo dažnomis kartotinėmis dozėmis (nuo 18 iki 250 g per parą), didesnėmis nei terapinių dozių ribos. Nors neaiškus akivaizdžios priklausomybės atsiradimas pacientams, vartojantiems natrio oksibato gydomosiomis dozėmis, tokios galimybės atmesti negalima.

Sergantieji porfirija

Natrio oksibato nesaugu skirti pacientams, sergantiems porfirija, nes tyrimais su eksperimentiniais gyvūnais arba *in vitro* nustatyta, kad šis preparatas pasižymi porfirino susidarymą skatinančiomis savybėmis.

Neuropsichiatriniai atvejai

Gydomiems natrio oksibatu pacientams galima konfūzija. Jai išryškėjus, pacientus reikia ištirti, įvertinti ir kiekvienam individualiai paskirti reikiamą pagalbą. Kiti pasitaikantys neuropsichikos sutrikimai yra nerimas, psichozė, paranoja, haliucinacijos, ažitacija. Šių sutrikimų, įskaitant mintis apie smurtinius veiksmus (įskaitant kitų asmenų sužalojimą) ir (arba) elgesio sutrikimų, kai pacientas gydomas natrio oksibatu, įvertinimas turi būti atidus ir neatidėliotinas.

Taip pat depresijos, kai pacientas gydomas natrio oksibatu, įvertinimas turi būti atidus ir neatidėliotinas. Skiriant natrio oksibatą gydyti tiems pacientams, kurie anamnezėje nurodo afektinius sutrikimus, įskaitant depresiją, nerimą, bipolinį sutrikimą, ir (arba) suicidinius ketinimus bei psichozę, reikia būti labai atidiems dėl galimų depresijos simptomų ir (arba) minčių apie savižudybę pasireiškimą. Natrio oksibatą draudžiama vartoti sergantiesiems didžiąja depresija (žr. 4.3 skyrių).

Jei, vartojant natrio oksibatą, išryškėja šlapimo ar išmatų nelaikymas, gydytojas turi nuspręsti ar nereikėtų paciento ištirti dėl šių reiškinų galimos kitos kilmės.

Klinikinių natrio oksibato tyrimų metu pacientams pasitaikė lunatizmo atvejų. Nežinoma ar tik dalis šių epizodų atvejų, ar jie visi atitinka tikrąjį somnambulizmą (nakvišumas) (parasomnija, išryškėjanti miego ne-REM fazėje), ar tai yra kita specifinė liga. Reikia atsiminti, kad pacientas gali susižeisti ar sužeisti pats save, jei išryškėja lunatizmas. Todėl būtina tiksliai pastebėti ir įvertinti lunatizmo epizodus ir imtis reikiamų priemonių.

Vaikų populiacija

Stebėjimas dozės didinimo fazės metu

Kiekvieno dozės didinimo metu reikia atidžiai stebėti, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, ypač dėl galimų centrinės nervų sistemos ir kvėpavimo slopinimo požymių. Reikia užtikrinti, kad tėvai ar globėjai stebėtų vaiko kvėpavimą po natrio oksibato pavartojimo, kad įvertintų, ar nėra kvėpavimo sutrikimų per pirmąsias dvi valandas, pvz., šiuurkštaus kvėpavimo, miego apnėjos, lūpų ar veido cianozės. Pastebėjus kvėpavimo sutrikimų, reikia kreiptis medicininės pagalbos. Jei po pirmosios dozės pastebima kokių nors sutrikimų, antrosios dozės skirti negalima. Jei sutrikimų nėra, galima skirti antrąją dozę. Antrosios dozės negalima skirti anksčiau kaip po 2,5 valandos ir vėliau kaip po 4 valandų

po pirmosios dozės. Atskirais atvejais, pvz., jei neaišku, kad tėvai ar globėjai gali pasirūpinti atidžiu stebėjimu, kaip aprašyta, natrio oksibato vartoti nerekomenduojama, nebent galima suorganizuoti medicininę paciento priežiūrą.

Jei abejojate dėl dozės vartojimo, pakartotinai nevartokite dozės, kad sumažintumėte perdozavimo riziką.

Svorio netekimas

Svorio sumažėjimas yra dažnas reiškinys natrio oksibatu gydomiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Svarbu reguliariai tikrinti vaikų svorį, ypač didinant dozę, kad būtų užtikrinta, jog skiriama tinkama natrio oksibato dozė (žr. 4.2 skyrių).

Neuropsichiatriniai reiškiniai

Prieš pradėdant gydymą natrio oksibatu vaikams ir paaugliams, reikia imtis papildomų atsargumo priemonių, įvertinant bet kokias galimas savižudiškas ar depresines būkles (žr. 4.8 skyrių) ir stebint bet kokius su gydymu susijusius reiškinius.

Alkoholis ir CNS slopinantys preparatai

Atsižvelgiant į alkoholio vartojimo riziką paaugliams, pastebėta, kad alkoholis dar labiau gali padidinti natrio oksibato CNS ir kvėpavimo sistemos slopinamąjį poveikį vaikams ir paaugliams, vartojantiems natrio oksibatą (žr. 4.5 skyrių).

Natrio vartojimas

Šio vaistinio preparato 1 g natrio oksibato dozėje yra 182,24 mg natrio, tai atitinka 9,11 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato didžiausia paros dozė atitinka 82 % didžiausios PSO rekomenduojamos natrio paros normos, tai vertinama, kaip didelis natrio kiekis. Dėmesį į tai pirmiausia turėtų atkreipti tie, kurie kontroliuoja natrio kiekį maiste.

Pacientams rekomenduojama sumažinti druskos vartojimą, ypač kai gydomi sergantieji širdies funkcijos nepakankamumu, hipertenzine liga arba su sutrikusia inkstų funkcija pacientai (žr. 4.2 ir 4.9 skyrius).

Senyvi asmenys

Apie natrio oksibato vartojimą senyviems pacientams gydyti patyrimo sukaupta nepakankamai. Todėl skiriant natrio oksibatą, reikia atidžiai kontroliuoti senyvų pacientų motorines ir (arba) suvokimo funkcijas.

Sergantieji epilepsija

Gydant natrio oksibatu, buvo stebėti traukuliai. Natrio oksibato skyrimo epilepsija sergantiesiems gydyti saugumas ir veiksmingumas neištirti, todėl nepatariama jo skirti šiems pacientams gydyti.

Pasikartojimo efektas ir vartojimo užbaigimas

Natrio oksibato vartojimo užbaigimas kontroliuojamais klinikiniais tyrimais sistemingai neištirtas. Kai kuriems pacientams nutraukus gydymą natrio oksibatu, katapleksija gali pasikartoti netgi dažniau, tačiau tai gali būti ir dėl normalaus ligos variabilumo. Nors natrio oksibato klinikinių tyrimų patirtis gydant narkolepsiją/katapleksiją sergančiuosius terapinėmis dozėmis aiškiai neįrodo abstinencijos sindromo buvimo, retais atvejais užbaigus gydymą GHB pasitaikė tokių sutrikimų kaip nemiga, galvos skausmas, baimės pojūtis, svaigulys, sutrikęs miegas, mieguistumas, haliucinacijos ir psichikos sutrikimai.

Mokomoji medžiaga

Siekiant padėti vaistą skiriantiems asmenims ir pacientams ar jų globėjams susipažinti su jiems svarbia informacija apie Xyrem, jiems bus pateikta mokomoji medžiaga. Visų pirma, medžiagoje bus pabrėžta, kad reikia atlikti pradinį vaikų augimo ir mokymosi įvertinimą, ir tai, kad vaiko sveikatos priežiūros paslaugų teikėjui reikia pranešti ne tik apie šalutinį poveikį, bet ir apie bet kokius elgesio pokyčius (socialinius ir mokymosi).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Alkoholio derinys su natrio oksibatu gali sustiprinti natrio oksibato slopinantį poveikį CNS. Pacientus reikia įspėti, kad kartu su natrio oksibatu nevartotų jokių alkoholinių gėrimų.

Natrio oksibato nereikėtų vartoti kartu su slopinančiai veikiančiais migdomaisiais ar kitais CNS slopinančiais vaistais.

Raminamieji-migdomieji vaistiniai preparatai

Vaistų sąveikos tyrimais su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinės 2,25 g dozės) bei lorazepamo (vienkartinės 2 mg dozės) ir zolpidemo tartrato (vienkartinės 5 mg dozės) farmakokinetinės sąveikos nenustatyta. Padidėjęs mieguistumas buvo stebimas kartu skyrus natrio oksibatą (2,25 g) ir lorazepamą (2 mg). Farmakodinaminė sąveika su zolpidemu nebuvo tirta. Kai didesnės natrio oksibato dozės iki 9 g per parą vartojamos kartu su didesnėmis migdomųjų dozėmis (rekomenduojamų dozių ribose), negalima atmesti farmakodinaminės sąveikos, susijusios su CNS slopinimo ir (arba) kvėpavimo slopinimo simptomais, galimybės (žr. 4.3 skyrių).

Tramadolis

Vaistų sąveikos tyrimo metu su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinės 2,25 g dozės) ir tramadolio (vienkartinės 100 mg dozės) farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos nenustatyta. Kai didesnės natrio oksibato dozės iki 9 g per parą vartojamos kartu su didesnėmis opioidų dozėmis (rekomenduojamų dozių ribose), negalima atmesti farmakodinaminės sąveikos, susijusios su CNS slopinimo ir (arba) kvėpavimo slopinimo simptomais, galimybės (žr. 4.3 skyrių).

Antidepresantai

Vaistų sąveikos tyrimai su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinė 2,25 g dozė) farmakokinetinės sąveikos su antidepresantais protriptilino hidrochloridu (vienkartinė 10 mg dozė) ir duloksetinu (skiriant 60 mg dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) neparodė. Jokių papildomų poveikių mieguistumui nebuvo stebima, lyginant vien vienkartinės natrio oksibato dozės (2,25 g) poveikį ir natrio oksibato (2,25 g) kartu su duloksetinu (skiriant 60 mg dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai) poveikį. Antidepresantai buvo vartojami katapleksijos gydymui. Negalima atmesti kartu su natrio oksibatu vartojamų antidepresantų galimo papildomo poveikio. Nepageidaujamos reakcijos buvo dažnesnės, kai kartu buvo skiriami natrio oksibatas ir tricikliai antidepresantai.

Modafinilis

Vaistų sąveikos tyrimas su sveikais suaugusiais asmenimis natrio oksibato (vienkartinės 4,5 g dozės) farmakokinetinės sąveikos su modafiniliu (vienkartinė 200 mg dozė) neparodė. Narkolepsijos klinikinių tyrimų metu apie 80% pacientų, gydytų natrio oksibatu, kartu vartojo ir CNS stimuliuojančius preparatus. Ar tai turėjo įtakos kvėpavimo funkcijai nakties metu, nėra aišku.

Omeprazolas

Kartu vartojamas omeprazolas kliniškai reikšmingos įtakos natrio oksibato farmakokinetikai neturėjo. Todėl vartojant su protonų siurblio inhibitoriais Xyrem dozės koreguoti nereikia.

Ibuprofenas

Vaistų sąveikos tyrimo metu su sveikais suaugusiais asmenimis farmakokinetinės sąveikos tarp natrio oksibato ir ibuprofeno nenustatyta.

Diklofenakas

Vaistų sąveikos tyrimo metu su sveikais suaugusiais asmenimis farmakokinetinės sąveikos tarp natrio oksibato ir diklofenako nenustatyta. Psichometriniais testais sveikiems savanoriams, kartu vartojant natrio oksibato ir diklofenako, buvo nustatyta mažesnė dėmesio stoka, kuri pasireiškė vartojant vien Xyrem.

GHB dehidrogenazės inhibitoriai

Kadangi natrio oksibatas metabolizuojamas veikiant GHB dehidrogenazei, yra potencialus pavojus, kad gali būti sąveika su vaistiniais preparatais, aktyvuojančiais arba slopinančiais šį fermentą (pvz., valproatu, fenitoinu arba etosuksimidu) (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant natrio oksibato (6 g per parą) kartu su valproatu (1 250 mg per parą), natrio oksibato sisteminė ekspozicija padidėjo apie 25 %, tačiau nenustatyta reikšmingų C_{max} pokyčių. Poveikio valproato farmakokinetikai nebuvo stebėta. Farmakodinaminiai poveikiai, įskaitant padidėjusius pažinimo funkcijų sutrikimą ir mieguistumą, dažniau buvo nustatyti vartojant kartu šiuos vaistinius preparatus, nei vartojant juos po vieną. Jei šių vaistinių preparatų būtina vartoti kartu, reikia stebėti paciento atsaką bei toleravimą ir atitinkamai koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Topiramatas

Vartojant natrio oksibato kartu su topiramatu, farmakodinaminės ir farmakokinetinės sąveikos galimybės atmesti negalima, kadangi kliniškai buvo stebėtos koma ir padidėjusi GHB koncentracija plazmoje, pasireiškusios pacientui (-ams), kuris (-ie) vartojo natrio oksibato kartu su topiramatu (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimais *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis nustatyta, kad natrio oksibatas žmogaus fermentų aktyvumo reikšmingai neslopina (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tyrimais su eksperimentiniais gyvūnais teratogeninio poveikio nenustatyta, tačiau embrioletalinis poveikis buvo stebėtas atliekant tyrimus tiek su žiurkėmis tiek su triušiais (žr. 5.3 skyrių).

Nedidelio skaičiaus nėščių moterų, vartojusių vaistą pirmąjį nėštumo trimestrą, stebėjimų duomenys parodė galimą padidėjusį savaiminių persileidimų pavojų. Iki šiol jokių kitų svarbių epidemiologinių duomenų nėra. Nedaugelio nėščių moterų, vartojusių vaistą antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrais, stebėjimų duomenys nerodo natrio oksibato poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui.

Nėštumo metu vartoti natrio oksibato nerekomenduojama.

Žindymas

Natrio oksibatas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Buvo pastebėta, kad gydomų motinų pienu žindomų kūdikių miego ritmas pakinta; ir tai gali būti susiję su natrio oksibato poveikiu nervų sistemai. Natrio oksibatas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie natrio oksibato poveikį vaisingumui nėra. Su žiurkių patelėmis ir patiniais atlikti tyrimai neparodė jokio nepageidaujamo poveikio vislumui, kai buvo skiriamos GBH dozės iki 1 000 mg/kg kūno svorio per parą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Natrio oksibatas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Išgėrus natrio oksibato, mažiausiai 6 valandas pacientas neturi dalyvauti veikloje, kuri reikalauja visiško psichinio aktyvumo ar judesių motorikos koordinacijos, tai yra vairavime ir mechanizmų valdyje.

Kai pacientas pradeda vartoti natrio oksibatą, tol kol jis neįvertins ar šis vaistas neturi poveikio kitą dieną, jis turi būti ypatingai atsargus vairuodamas, valdydamas sunkius mechanizmus arba atlikdamas kitas užduotis, kurios yra pavojingos arba reikalauja visiško psichinio pajėgumo.

Kai vaistinio preparato skiriama vaikams, gydytojams ir tėvams ar globėjams rekomenduojama, kad tuomet, jei paros dozės ir kūno svorio santykis viršija 0,1 g/kg per parą, laukimo laikas gali būti ilgesnis nei 6 valandos, priklausomai nuo individualaus jautrumo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikiniai tyrimai

Saugumo savybių pobūdis suaugusiųjų ir vaikų tyrimuose buvo kokybiškai toks pat.

Suaugusiesiems dažniausios nepageidaujamos reakcijos į vaistą buvo svaigulys, pykinimas ir galvos skausmas, jos visos pasireškė nuo 10% iki 20% pacientų. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra suicidiniai bandymai, psichozė, kvėpavimo slopinimas, traukuliai.

Natrio oksibato veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusiųjų narkolepsijos simptomus buvo nustatyti keturiuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose, lygiagrečių grupių tyrimuose pacientams, sergantiems narkolepsija su katapleksija, išskyrus vieną tyrimą, kai katapleksija nebuvo būtinas įtraukimo kriterijus. Du III fazės ir vienas II fazės dvigubai koduoti, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojami tyrimai buvo atlikti, siekiant įvertinti natrio oksibato indikaciją suaugusiųjų fibromialgijai gydyti. Papildomai buvo atlikti atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami, persikryžiuojantieji vaistų sąveikos tyrimai su ibuprofenu, diklofenaku ir valproatu sveikiems suaugusiems savanoriams, kurių duomenys apibendrinti 4.5 skyriuje.

Patirtis po preparato pateikimo į rinką

Be nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių klinikinių tyrimų metu, nepageidaujamos reakcijos pasireiškė ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Ne visada įmanoma patikimai įvertinti jų pasireiškimo dažnį gydytoje populiacijoje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujami poveikiai išvardyti pagal MedDRA organų sistemų klases.

Dažnio vertinimas: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Infekcijos ir infestacijos

Dažni: nazofaringitas, sinusitas

Imuninės sistemos sutrikimai

Nedažni: padidėjęs jautrumas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Dažni: anoreksija, sumažėjęs apetitas

Dažnis nežinomas: dehidracija, padidėjęs apetitas

Psichikos sutrikimai

Dažni: depresija, katapleksija, nerimas, nenormalūs sapnai, sumišimo būseną, sutrikusi orientacija, košmarai, lunatizmas, miego sutrikimai, nemiga, vidutinio sunkumo nemiga, nervingumas

Nedažni: suicidiniai bandymai, psichozė, paranoja, haliucinacijos, sutrikęs mąstymas, ažitacija, pradinė nemiga

Dažnis nežinomas: mintys apie savižudybę, žmogžudystės įsivaizdavimas, agresija, euforinė nuotaika, su miegu susijęs valgymo sutrikimas, panikos priepuolis, manija ir (arba) bipolinis sutrikimas, deliuzija, bruksizmas, dirglumas ir padidėjęs lytinis potraukis

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: svaigulys, galvos skausmas

Dažni: miego paralyžius, mieguistumas, tremoras, pusiausvyros sutrikimas, dėmesio sutrikimai, hipoestezija, parestezija, sedacija, skonio pojūčio sutrikimas

Nedažni: mioklonijos, amnezija, neramių kojų sindromas

Dažnis nežinomas: traukuliai, sąmonės netekimas, diskinezija

Akių sutrikimai

Dažni: neryškus matymas

Ausų ir labirintų sutrikimai

Dažni: svaigimas (*vertigo*)

Dažnis nežinomas: ūžesys (*tinnitus*)

Širdies sutrikimai

Dažni: palpitacija

Kraujagyslių sutrikimai

Dažni: hipertenzija

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Dažni: dispnėja, knarkimas, nosies užgulimas

Dažnis nežinomas: kvėpavimo slopinimas, miego apnėja, dusimo jausmas

Virškinimo trakto sutrikimai

Labai dažni: pykinimas (moterims pykinimas dažnesnis nei vyrams)

Dažni: vėmimas, viduriavimas, skausmas viršutinėje pilvo dalyje

Nedažni: išmatų nelaikymas

Dažnis nežinomas: burnos džiūvimas

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: per didelis prakaitavimas, bėrimas

Dažnis nežinomas: dilgėlinė, angioneurozinė edema, seborėja

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: sąnarių skausmas, raumenų spazmai, nugaros skausmas

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Dažni: naktinė enurezė, šlapimo nelaikymas

Dažnis nežinomas: poliakiurija ir (arba) skubus poreikis šlapintis, nikturija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:

Dažni: astenija, nuovargis, girtumo pojūtis, periferinė edema

Tyrimai

Dažni: kraujospūdžio padidėjimas, svorio sumažėjimas

Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos

Dažni: kritimas

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kai kuriems pacientams nutraukus gydymą natrio oksibatu, katapleksija gali pasikartoti netgi dažniau, tačiau tai gali būti ir dėl normalaus ligos variabilumo. Nors natrio oksibato klinikinių tyrimų patirtis gydant narkolepsiją/katapleksiją sergančiuosius terapinėmis dozėmis aiškiai neįrodo abstinencijos sindromo buvimo, retais atvejais užbaigus gydymą GHB pasitaikė tokių nepageidaujamų reakcijų, kaip užmigimo sutrikimas, galvos skausmas, baimės pojūtis, svaigulys, sutrikęs miegas, mieguistumas, haliucinacijos ir psichikos sutrikimai.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje natrio oksibato veiksmingumas ir saugumas gydant narkolepsiją su katapleksijos simptomais buvo nustatyti II/III fazės dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame, atsitiktinių imčių vaistinio preparato nutraukimo, daugiacentriame tyrime.

Tyrime su vaikais ir paaugliais dažniausi su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai buvo enurezė (18,3 %), pykinimas (12,5 %), vėmimas (8,7 %), svorio sumažėjimas (8,7 %), sumažėjęs apetitas (6,7 %), galvos skausmas (5,8 %), galvos svaigimas (5,8 %). Taip pat buvo pranešta apie šias nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą: mintys apie savižudybę (1 %) ir ūminė psichozė (1 %) (žr. 4.4 skyrių ir 5 skyrių).

Stebėjimas po vaisto pateikimo į rinką parodė, kad natrio oksibato vartojimas kai kuriems vaikams nuo 7 iki < 18 metų buvo nutrauktas dėl nenormalios elgsenos, agresijos ir nuotaikų kaitos.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie požymius ir simptomus dėl natrio oksibato perdozavimo yra nedaug. Dauguma duomenų yra susiję su nelegaliu GHB vartojimu. Natrio oksibatas yra GHB natrio druska. Abstinencijos sindromo reiškiniai buvo stebimi tais atvejais, kai vaisto buvo vartojama didesnėmis nei gydymui skiriama dozėmis.

Simptomai

Pacientams buvo stebimi įvairaus intensyvumo sąmonės slopinimo požymiai, kurie greitai kinta tarp konfūzijos ir kovingos ažitacijos būsenos su ataksija ir koma. Stebimi vėmimas (ypač sutrikus sąmonei), prakaitavimas, galvos skausmas, sutrikusi psichomotorika. Pranešama apie neryškų matymą. Vartojant didesnes dozes buvo stebimas sunkesnis komos laipsnis, taip pat acidozė. Pranešama apie mioklonijas ir miokloninius-toninius traukulius. Pranešama apie pakitusius kvėpavimo dažnį ir įkvėpimų gylį, apie gyvybei pavojingą kvėpavimo slopinimą, dėl kurio tenka pacientą intubuoti ir dirbtinai ventiliuoti. Stebėtas Čain-Stokso tipo kvėpavimas, apnėja. Sąmonės praradimą gali lydėti bradikardija, hipotermija, taip pat raumenų hipotonija, nors sausgyslių refleksai išlieka nepasikeitę. Sušvirkštus atropino į veną, bradikardija išnyksta. Kartu atliekant NaCl infuzijas gauta pranešimų apie hipernatremijos su metaboline alkalozė atvejus.

Gydymas

Jei įtariama, kad pavartota dar kitų medžiagų, galima išplauti skrandį. Kadangi, esant sutrikusiai sąmonei, ligonis gali vėmti, reikia jį paguldyti tinkamoje padėtyje (ant kairio šono), siekiant apsaugoti kvėpavimo takus nuo užsikimšimo gali prireikti intubuoti. Nors labai gilioje komoje esantiems pacientams vėmimo reflekso gali nebūti, būtent pacientai be sąmonės labai priešinasi intubacijai, todėl gali prireikti trumpalaikės anestezijos (nenaudoti slopinančių preparatų).

Davus flumazenilio, natrio oksibato sukkelto centrinės depresijos simptomų pagerėjimo mažai tikėtina. Kad perdozavus GHB, gydymui reikia skirti naloksono, įrodymų nepakanka. Hemodializės ir vaistinių preparatų, kurie skatintų natrio oksibato pašalinimą iš organizmo, naudojimas netyrinėtas, tačiau apie tokius atvejus buvo pranešta esant acidozei dėl GHB perdozavimo. Dėl natrio oksibato greito metabolizavimo šių priemonių vartojimas gali būti nepagrįstas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX04

Natrio oksibatas yra CNS slopinantis vaistas, kuris mažina padidėjusį mieguistumą dieną ir katapleksiją narkolepsija sergantiems pacientams ir pakeičia miego struktūrą sumažindamas fragmentinį nakties miegą. Tikslus natrio oksibato poveikio mechanizmas nežinomas, nors manoma, kad natrio oksibatas skatina lėtų bangų (delta) miego fazę ir sustiprina nakties miegą. Kai natrio oksibato duodama prieš nakties miegą, pailgėja miego 3 ir 4 fazės, taip pat pailgėja užmigimo trukmė bei sumažėja miego pradžios REM periodų (SOREMP) dažnumas. Gali būti ir kiti, kol kas neištirti veikimo mechanizmai.

Klinikinių tyrimų metu daugiau nei 80 % pacientų vartojo ir stimuliuojančius vaistus.

Suaugusieji

Natrio oksibato efektyvumas gydant narkolepsijos simptomus buvo nustatytas keturiuose multicentrinuose, randomizuotuose, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose paralelinių grupių tyrimuose (1, 2, 3 ir 4 tyrimai) pacientams, sergantiems narkolepsija su katapleksija, išskyrus 2 tyrimą, kur katapleksija nebuvo būtinas įtraukimo kriterijus. Visuose tyrimuose (išskyrus 2 tyrimo aktyvaus gydymo fazę) buvo leista kartu vartoti stimulatorius; visuose tyrimuose, išskyrus 2 tyrimą, prieš aktyvų gydymą buvo nutrauktas antidepresantų vartojimas. Kiekviename tyrime paros dozė buvo dalijama į dvi lygias dalis. Kiekvieną dieną pirmoji dozė buvo geriama prieš miegą, o antroji dozė po 2,5-4 valandų.

2 lentelė Klinikinių tyrimų, atliktų naujojo natrio oksibato narkolepsijai gydyti, santrauka

Tyrimas	Pirminis efektyvumas	N	Antrinis efektyvumas	Trukmė	Aktyvus gydymas ir dozė (g/d)
1 tyrimas	PMD (EMS); KBPI	246	ST/Miego struktūra/ Katapleksija/Užsnūdimai/MKFR	8 savaitės	Natrio oksibatas 4,5 - 9
2 tyrimas	PMD(ST)	231	Miego struktūra/ EMS/KBPI/Užsnūdimai	8 savaitės	Natrio oksibatas 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
3 tyrimas	Katapleksija	136	PMD (EMS)/KBPI/Užsnūdimai	4 savaitės	Natrio oksibatas 3 - 9
4 tyrimas	Katapleksija	55	Nėra	4 savaitės	Natrio oksibatas 3 - 9

PMD – padidėjęs mieguistumas dieną; EMS – Epworth mieguistumo skalė; ST – silpnumo testas; Užsnūdimai – netyčinių užsnūdimų dieną skaičius; KBPI – klinikinis bendras pokyčių įspūdis; MKFR – miego klausimyno funkciniai rezultatai

1 tyrime buvo įtraukti 246 pacientai su narkolepsija ir buvo 1 savaitės titravimo dozę didinant periodas. Pirminiai efektyvo vertinimai buvo padidėjusio mieguistumo dieną pokyčiai, vertinti Epworth mieguistumo skale (EMS), bei paciento narkolepsijos simptomų bendro sunkumo pokytis, tyrėjo įvertintas naudojant klinikinį bendrą pokyčių įvertinimą (KBPI).

3 lentelė 1 tyrimo EMS santrauka

Epworth mieguistumo skalė (EMS; balai 0-24)				
Dozės grupė [g/d (n)]	Pradinis lygmuo	Galutinis lygmuo	Pokyčio mediana nuo pradinio lygmens	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reikšmė)
Placebas (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

4 lentelė 1 tyrimo KBPI santrauka

Klinikinis bendras pokyčių įspūdis (KBPI)		
Dozės grupė [g/d (n)]	Pacientai, kuriems gydymas veiksmingas* N (%)	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reikšmė)
Placebas (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

*KBPI duomenys buvo analizuojami pacientus, kuriems gydymas buvo veiksmingas skirstant į tuos, kuriems būklė labai pagerėjo arba pagerėjo.

2 tyrime buvo palyginti geriamo natrio oksibato, modafinilo ir natrio oksibato + modafinilo efektai su placebo gydant sergančiųjų narkolepsija mieguistumą dieną. 8 savaitių dvigubai aklų periodo metu pacientai gėrė modafinilą nustatytomis dozėmis ar placebo. Natrio oksibato arba placebo dozė buvo 6 g per parą pirmąsias 4 savaites ir buvo padidinta iki 9 g per parą likusias 4 savaites. Pirminis efektyvumo kriterijus buvo padidėjęs mieguistumas dieną, vertinamas teigiamu ST atsaku.

5 lentelė 2 tyrimo ST santrauka

2 TYRIMAS				
Dozės grupė	Pradinis lygmuo	Galutinis lygmuo	Pokyčio vidurkis nuo pradinio lygmens	Galutinis lygmuo, palyginus su placebo
Placebas (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Natrio oksibatas (55)	11,5	11,3	0,16	< 0,001
Modafinilas (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Natrio oksibatas + Modafinilas (57)	10,4	12,7	2,3	< 0,001

3 tyrime dalyvavo 136 narkolepsija sergantys pacientai, kuriems prieš tyrimą nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki katapleksija (vidurinė katapleksijos priepuolių dažnio per savaitę reikšmė – 21). Pradinio efektyvumo kriterijus šiame tyrime buvo katapleksijos priepuolių dažnis.

6 lentelė 3 tyrimo rezultatų santrauka

Dozė	Tiriamųjų skaičius	Katapleksijos priepuoliai		
3 tyrimas		Prieš tyrimą	Pokyčio mediana nuo buvusios prieš tyrimą	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reikšmė)
		Priepuolių mediana per savaitę		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g per parą	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g per parą	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g per parą	33	23,5	-16	0,0008

4 tyrime dalyvavo 55 narkolepsija sergantys pacientai, kurie jau buvo gydyti natrio oksibatu nuo 7 iki 44 mėnesių. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į tokias grupes: toliau tęsiančius jiems nustatytą natrio oksibato dozę arba gaunančius placebo. 4 tyrimo tikslas buvo įvertinti, ar veiksminga tęsti gydymą natrio oksibatu po ilgalaikio jo vartojimo. Šiame tyrime pirminis efektyvumo rodiklis buvo katapleksijos priepuolių skaičius.

7 lentelė 4 tyrimo rezultatų santrauka

Gydymo grupė	Tiriamųjų skaičius	Katapleksijos priepuoliai		
4 tyrimas		Pradinis lygmuo	Pokyčio mediana nuo pradinio lygmens	Pokytis nuo pradinio lygmens palyginus su placebo (p-reikšmė)
		Priepuolių mediana per 2 savaites		
Placebas	29	4,0	21,0	-
Natrio oksibatas	26	1,9	0	p < 0,001

4 tyrime pacientų atsakas į paros dozę nuo 6 iki 9 g per parą buvo panašus, tačiau nuo dozių, mažesnių nei 6 g per parą, poveikio nebuvo.

Vaikų populiacija

Natrio oksibato veiksmingumas vaikams, sergantiems narkolepsija su katapleksija, buvo nustatytas dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame, atsitiktinių imčių vaistinio preparato nutraukimo, daugiacentriame tyrime.

Šis tyrimas parodė natrio oksibato klinikinį veiksmingumą gydant vaikų katapleksiją ir padidėjusį mieguistumą dieną (PMD) esant narkolepsijai.

63 pacientai buvo randomizuoti į veiksmingumo vertinimo populiaciją, kurioje šio tyrimo pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo savaitinių katapleksijos priepuolių skaičiaus pokytis tarp pastovios dozės vartojimo laikotarpio paskutinių dviejų savaičių ir dvigubai koduoto laikotarpio.

Dvigubai koduotu laikotarpiu į placebo grupę randomizuotų pacientų katapleksijos priepuolių skaičiaus per savaitę pokyčio nuo pradinio įvertinimo (t. y. pastovios dozės vartojimo laikotarpio paskutinės 2 savaitės) mediana (I kvartilis, III kvartilis) buvo 12,71 (3,44, 19,77), o į natrio oksibato grupę randomizuotų pacientų mediana buvo 0,27 (-1,00, 2,50).

8 lentelė. Tyrimo 13-005 vaikų ir paauglių gydymo baigčių santrauka

Gydymo grupė	Pacientų skaičius	Katapleksijos priepuolių skaičius per savaitę (mediana)		
		Pradinis įvertinimas (t. y. pastovios dozės vartojimo laikotarpio paskutinės 2 savaitės)	Dvigubo kodavimo laikotarpis	Pokytis nuo pradinio įvertinimo
Placebas	32	4,67	21,25	12,71
Natrio oksibatas	31	3,50	3,77	0,27
p reikšmė				< 0,0001

Atlikus pagrindinės vertinamosios baigties pogrupių analizę pagal amžiaus grupę (7–11 metų ir 12–17 metų), nustatyti panašūs rezultatai. Dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu į placebo grupę randomizuotų 7–11 metų amžiaus tiriamųjų katapleksijos priepuolių skaičiaus per savaitę pokyčio nuo pradinio įvertinimo mediana (I kvartilis, III kvartilis) buvo 18,32 (7,58, 35,75), o į natrio oksibato grupę randomizuotų tiriamųjų – 0,13 (–1,15, 2,55) ($p < 0,0001$). Dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu į placebo grupę randomizuotų 12–17 metų amžiaus tiriamųjų katapleksijos priepuolių skaičiaus per savaitę pokyčio nuo pradinio įvertinimo mediana (I kvartilis, III kvartilis) buvo 9,39 (1,08, 16,12), o į natrio oksibato grupę randomizuotų tiriamųjų – 0,58 (–0,88, 2,58) ($p = 0,0044$).

Dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu į placebo grupę randomizuotų tiriamųjų antrinės vertinamosios baigties (įverčio pagal Epworth mieguistumo skalę vaikams ir paaugliams (angl. *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent*, ESS-CHAD)) pokyčio nuo pradinio įvertinimo (atlikto 3-iojo vizito metu – pastovios dozės laikotarpio pabaigoje) mediana (I kvartilis, III kvartilis) buvo 3,0 (1,0, 5,0), o į natrio oksibato grupę randomizuotų tiriamųjų – 0,0 (–1,0, 2,0). Pokyčio nuo pradinio įvertinimo laipsnio palyginimas tarp gydymo grupių buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,0004$), analizuojant pagal ANCOVA modelį, kuriame gydymas buvo kaip faktorius, o pradinio įvertinimo vertė kaip kovariata. Į placebo grupę randomizuotų tiriamųjų ESS (CHAD) įvertis pradinio įvertinimo metu buvo vidutiniškai didesnis, palyginti su natrio oksibato grupe.

9 lentelė ESS (CHAD) įverčio santrauka dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu (veiksmingumo vertinimo populiacija)

Gydymo grupė	Pacientų skaičius	ESS (CHAD) įverčio pokytis (mediana)		
		Pradinis įvertinimas (3 vizitas, pastovios dozės laikotarpio pabaiga)	Dvigubai koduoto gydymo laikotarpio pabaiga (4 vizitas)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo
Placebas	32	11,0	12,0	3,0
Natrio oksibatas	31	8,0	9,0	0,0
p vertė				0,0004

Santrumpos: ESS (CHAD) – Epworth mieguistumo skalė vaikams ir paaugliams (angl. *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent*).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus natrio oksibato, jis greitai ir beveik visiškai rezorbuojasi; jei valgoma daug riebaus maisto, vaisto rezorbcija sulėtėja ir sumažėja. Iš organizmo išsiskiria metabolizuojant, pusinės eliminacijos periodas – 0,5-1 val. Farmakokinetika nelinijinė, plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivių susikirtimu (AUC) padidėja 3,8 karto, jei vaisto dozė padvigubėja nuo 4,5 g iki 9 g. Išgėrus pakartotiną vaisto dozę, farmakokinetika nekinta.

Absorbcija

Išgertas natrio oksibatas rezorbuojasi greitai, absoliutus biologinis prieinamumas apie 88%. Vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje (1^{asis} ir 2^{asis} pikas), davus išgerti 9 g paros dozę, padalytą į dvi lygias dalis kas 4 valandas, atitinkamai buvo 78 ir 142 $\mu\text{g/ml}$. Aštuoniais farmakokinetikos tyrimais nustatytas vidutinis laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), buvo 0,5-2 val. Didinat išgerto preparato dozę, natrio oksibato koncentracija kraujo plazmoje didėja neproporcingai dozei. Vienkartinės dozės, didesnės nei 4,5 g netyrinėtos. Kai natrio oksibato duodama išgerti tuoj po riebaus maisto, jo rezorbcija sulėtėja (vidutiniškai T_{max} padidėja nuo 0,75 val. iki 2 val.), maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}) sumažėja vidutiniškai 58%, o sisteminė ekspozicija (AUC) - 37%.

Pasiskirstymas

Natrio oksibatas yra hidrofilinis junginys, kurio menamas pasiskirstymo tūris vidutiniškai yra 190-384 ml/kg kūno svorio. Esant natrio oksibato koncentracijai 3-300 $\mu\text{g/ml}$, mažiau nei 1% susijungia su kraujo plazmos baltymais.

Biotransformacija

Tyrimais su eksperimentiniais gyvūnais nustatyta, kad didžiausia natrio oksibato dalis iš organizmo išsiskiria dėka metabolizmo, kuomet trikarboksilo rūgšties (Krebso) ciklo ir antrinės β oksidacijos metu susidaro anglies dvideginis ir vanduo. Pirminėje metabolizmo grandyje veikia su NADP^+ -susijęs fermentas GHB dehidrogenazė, aktyvinanti natrio oksibato virtimą sukcino semialdehidu, kurį fermentas sukcino semialdehido dehidrogenazė vėliau paverčia sukcino rūgštimi. Sukcino rūgštis įtraukiama į Krebso ciklą ir virsta anglies dioksidu ir vandeniu. Kitas mitochondrijų fermentas oksidoreduktazė, veikianti kaip transhidrogenazė, taip pat aktyvina sukcino semialdehido metabolizmą, dalyvaujant šiame procese ir α -ketoglutaratui. Alternatyvus metabolizmas β oksidacijos būdu vyksta per 3,4-dihidroksibutiratą į acetil-koenzimą A, kuris taip pat įsijungia į citrinų rūgšties ciklą ir pabaigoje susidaro anglies dioksidas ir vanduo. Aktyvių metabolitų nenustatyta.

Tyrimais *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis nustatyta, kad natrio oksibato 3 mM (378 $\mu\text{g/ml}$) koncentracija žmogaus izofermentų CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 arba CYP3A aktyvumo reikšmingai neslopina. Ši koncentracija yra žymiai didesnė negu ta, kuri susidaro, kai vaisto skiriama gydymosiomis dozėmis.

Eliminacija

Natrio oksibatas beveik visas pašalinamas iš organizmo biotransformacijos metu pavirtus jam anglies dvideginiu, išsiskiriančiu kvėpuojant. Vidutiniškai mažiau nei 5% vaistinio preparato išsiskiria su šlapimu praėjus 6-8 valandoms po pavartojimo. Su išmatomis išsiskiriantis kiekis nežymus.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Nedidelio skaičiaus vyresnių nei 65 metų pacientų organizmuose natrio oksibato farmakokinetika nesiskyrė nuo farmakokinetikos pacientų, jaunesnių nei 65 metų, organizmuose.

Vaikų populiacija

Svarbiausios natrio oksibato farmakokinetikos savybės vaikams yra tokios pat, kaip ir nustatytos natrio oksibato farmakokinetikos tyrimuose su suaugusiaisiais.

Tokią pat (išreikštą mg/kg) dozę vartojusių vaikų ir suaugusių tiriamųjų organizmuose koncentracijos plazmoje kitimo laiko atžvilgiu savybės yra panašios (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi inkstų funkcija natrio oksibato išsiskyrimui iš organizmo nereikšminga, farmakokinetinių tyrimų su pacientais, pasižyminčiais sutrikusia inkstų funkcija, neatlikta. Mažai tikėtina, kad inkstų funkcija reikšminga natrio oksibato farmakokinetikai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Natrio oksibatas intensyviai metabolizuojamas kepenyse prieš patenkant į sisteminę kraujotaką (veikia presisteminė eliminacija kepenyse). Išgėrus vienkartinę 25 mg/kg kūno svorio dozę, ciroze sergančiųjų kraujyje AUC yra dvigubai didesnė palyginti su sveikų asmenų; atitinkamai sumažėja menamas išgerto vaisto klirensas nuo 9,1 ml/min./kg kūno svorio sveikiems suaugusiesiems iki 4,5 ir 4,1 ml/min./kg kūno svorio sergantiems A klasės ciroze (be ascito) ir sergantiems C klasės ciroze (su ascitu). Pusinės eliminacijos periodas buvo reikšmingai ilgesnis C klasės ir A klasės pacientams palyginti su kontroline tirtųjų grupe (vidutinis $t_{1/2}$ buvo 59 ir 32 bei 22 minutės). Esant sutrikusiai kepenų funkcijai, iš pradžių reikia skirti pusę įprastinės vaisto dozės ir atidžiai kontroliuoti atsaką į vaisto dozės didinimą (žr. 4.2 skyrių).

Rasė

Rasės įtaka natrio oksibato metabolizmui netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinos natrio oksibato dozės, skiriamos žiurkėms (90 dienų ir 26 savaites) ir šunims (52 savaites) nesukėlė jokių žymesnių klinikinių-cheminių ir mikropatologinių bei makropatologinių pokyčių. Pagrindiniai klinikiniai, sietini su gydomuoju poveikiu, požymiai buvo tokie: sedacija, sumažėjęs maisto suvartojimas ir antriniai kūno svorio, svorio prieauglio bei organų svorio pokyčiai. NOEL žiurkėms ir šunims yra žemesni (apie 50%) nei žmonėms. *In vitro* ir *in vivo* tyrimų metu natrio oksibatas nepasižymėjo mutageniniu ar klastogeniniu poveikiu.

Gama-butirolaktonas (GBL), GHB provaistas, tirtas panašiomis dozėmis kaip tikėtina žmonėms (1,21-1,64 dalys), NTP klasifikuojamas kaip nekarinogeninis žiurkėms ir abejotinai karinogeninis pelėms, kadangi buvo stebėtas nedidelis feochromocitomų dažnio padidėjimas; tačiau dėl didelio mirtingumo didelės dozės grupėje jį paaiškinti yra sunku. Oksibato karinogeniškumo tyrimų su žiurkėmis metu nebuvo nustatyta su šio junginio skyrimu susijusių auglių.

GHB neturėjo įtakos poravimuisi, bendram vaisingumui ar spermės rodikliams, nepasižymėjo toksiniu poveikiu žiurkių embrionui ir vaisiui, kai buvo skiriamos GHB dozės iki 1000 mg/kg per parą (1,64 dalis žmogaus dozės perskaičiavus nenėščioms gyvūnų patelėms). Perinatalinis mirtingumas padidėjo, vidutinis palikuonių svoris žindymo periodu buvo mažesnis tarp F₁ grupės gyvūnų, gavusių dideles dozes. Negalima nustatyti ryšio tarp šių vystimosi pokyčių ir toksinio poveikio motinai. Žiurkėms buvo nustatytas nedidelis toksinis poveikis vaisiui.

10 savaičių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrime, atliktame su žiurkių jaunikliais, kuriems preparato buvo skirta nuo 21 iki 90 dienos po gimimo, nustatyta, kad natrio oksibatas sukėlė nepageidaujamą poveikį, įskaitant žūtį per pirmąją gydymo savaitę, kai gyvūnai buvo 21–27 dienų amžiaus; tai atitinka maždaug 3–4 metų vaikų amžių. Ūminis toksiškumas pasireiškė esant mažesnei ekspozicijai nei tikėtina susidaranti vaikams, o prieš žūtis pasireiškė su natrio oksibatu susiję klinikiniai požymiai (sulėtėjęs kvėpavimas, gilus kvėpavimas, sumažėjęs aktyvumas, nekoordinuota eisena, sutrikęs atitraukimo refleksas), atitinkantys tikėtiną farmakologinį poveikį. Šio santykinai stipresnio toksiškumo priežastis per pirmąją gydymo savaitę nėra visiškai aiški. Tai gali būti susiję su tuo, kad jauniems gyvūnams sisteminė ekspozicija yra didesnė nei vyresniems žiurkių jaunikliams. Taip gali nutikti ir dėl didesnio mažesnių jauniklių jautrumo natrio oksibatui, palyginti su vyresnėmis jaunomis ir suaugusiomis žiurkėmis, ir (arba) toleravimo atsiradimo fenomeno. Kaip ir suaugusioms žiurkėms buvo pastebėtas sumažėjęs kūno svoris ir apetitas, be to, buvo papildomų kvėpavimo

sutrikimo požymių (gilus ir lėtas kvėpavimas). Natrio oksibatas nesukėlė nepageidaujamo poveikio augimui ir vystymuisi esant iki 2–4 kartų didesnei ekspozicijai nei tikėtina susidaranti ekspozicija vaikams esant didžiausiai rekomenduojamai dozei (200 mg/kg per parą vaikams, kurių kūno svoris mažesnis kaip 45 kg, arba 9 g per parą sveriantiems ≥ 45 kg).

Diferencijuoto vaisto poveikio tyrimai parodė, kad GHB sukelia unikalų išskirtinį sužadinimą, kuris tam tikru atžvilgiu panašus į sukeliamą alkoholio, morfino ir tam tikrų vaistinių preparatų GABA-agonistų. Tyrimų, kurių metu žiurkės, pelės ir beždžionės pačios galėjo vartoti GHB, rezultatai yra prieštaringi; tačiau graužikams buvo nustatytas aiškus GHB toleravimas ir kryžminis toleravimas su alkoholiu ir baklofenu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Išgrynintas vanduo

Obuolių rūgštis pH reguliavimui

Natrio hidroksidas pH reguliavimui

6.2 Nesuderinamumas

Šio preparato negalima maišyti su kitais mediciniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

Pirmą kartą atidarius: 90 dienų.

Praskiedus preparatą dozavimo taurelėje (žr. 4.2 skyrių), preparatą reikia suvartoti per 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo įranga

180 ml tirpalo yra 240 ml talpos gintarinės spalvos ovaliame iš PET pagamintame buteliuke, kuris tiekiamas su plastiko/folijos plėvele ir uždarytas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, pagamintu iš polipropileno/MTPE su minkštos plokštelės vidiniu įdėklu.

Kiekvienoje kartoninėje dėžutėje yra vienas buteliukas; įspaudžiamas adaptorius; graduotas dozatorius (polipropileninis švirkštas); dvi polipropileninės dozavimo taurelės ir du DTPE vaikų sunkiai atidaromi užsukami uždoriai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/312/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio 13 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. rugsėjo 08 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas, įsigijamas pagal specialų receptą (žr. I priedo [preparato charakteristų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Registruotojas teiks šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas privalo parengti Xyrem mokymų programą, kuri užtikrintų gydytojų, galinčių skirti Xyrem, supažindinimą su Xyrem dozavimu ir reikšmingomis rizikomis. Penkios šios išsamios programos dalys yra:

- Sveikatos priežiūros specialistams skirtas kontrolinis sąrašas (t. y. gydymo pradžios ir tolesnio stebėjimo formos): priminti gydytojams patikrinti:
 - a. PCS nurodytus kontraindikacijas, įspėjimus ir atsargumo priemones, ypač pabrėžiant, kad Xyrem gali sukelti CNS ir kvėpavimo slopinimą, kad alkoholis gali sustiprinti CNS slopinimą ir kad yra galimybė piktnaudžiauti Xyrem.
 - b. Pacientams vaikams: ūgį, svorį, mokymąsi, socialinę elgesį ir psichiatrinę būklę.
- Dažniausiai užduodamų klausimų lapas, skirtas pacientams (turi būti duodamas pacientui): pateikti pacientams atsakymus į kai kuriuos klausimus, kurie gali iškilti apie Xyrem vartojimą.
- Natrio oksibato vartojimo instrukcija, skirta pacientui (turi būti duodama pacientui): pateikti pacientams informaciją, susijusią su Xyrem vartojimu.

- Xyrem vadovas, skirtas pacientams vaikams ir jų globėjams. Jame pateikiama informacija apie saugų natrio oksibato vartojimą ir jo tvarkymą.
- Paciento išspėjamoji kortelė (turi būti duodama pacientui): priminti pacientams, globėjams ir gydytojams apie svarbią saugumo informaciją, susijusią su Xyrem vartojimu.

Registruotojas sukūrė kontroliuojamą platinimo programą, kuri pagerina Xyrem esamą kontrolę ir leidžia pasiekti numatytą narkolepsija sergančių pacientų populiaciją, tuo pačiu sumažinant riziką, kad Xyrem vartos tie, kurie nori juo piknaudžiauti.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ PAKUOTĖ**

Kartoninė dėžutė ir buteliukas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xyrem 500 mg/ml geriamasis tirpalas
Natrii oxybas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename tirpalo ml yra 500 mg natrio oksibato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Didelė natrio koncentracija. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Vienas buteliukas, kuriame yra 180 ml geriamojo tirpalo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Pirmą kartą atidarius, vaistas tinkamas vartoti 90 dienų.
Praskiedus dozavimo taurelėje, vaistą reikia suvartoti per 24 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/05/312/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Xyrem 500 mg/ml (tik ant dėžutės)

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Xyrem 500 mg/ml geriamas tirpalas

Natrio oksibatas (natrii oxybas)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xyrem ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xyrem
3. Kaip vartoti Xyrem
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xyrem
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xyrem ir kam jis vartojamas

Xyrem sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio oksibato. Xyrem pagerina miegą nakties metu, nors tikslus jo veikimo mechanizmas nežinomas.

Xyrem vartojamas suaugusiųjų, paauglių ir 7 metų bei vyresnių vaikų narkolepsijai su katapleksija gydyti.

Narkolepsija yra miego sutrikimas, kuris gali pasireikšti miego priepuoliu darbo metu, taip pat katapleksija, miego paralyžiumi, haliucinacijomis ir prastu miegu. Katapleksija yra staiga atsirandantis raumenų silpnumas ar paralyžius be sąmonės netekimo, po staigios emocinės reakcijos kaip pyktis, baimė, džiaugsmas, juokas ar nustebimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xyrem

Xyrem vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija natrio oksibatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs sergate sukcino semialdehido dehidrogenazės įgimta stoka (reta paveldima medžiagų apykaitos liga);
- jeigu Jūs sergate didžiąja depresija;
- jeigu Jūs esate gydomas vaistais, kurių sudėtyje yra opioido ar barbitūratų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Xyrem:

- jeigu Jūs sergate kvėpavimo sutrikimu arba plaučių ligomis (ypatingai jeigu esate nutukę), nes Xyrem gali pasunkinti kvėpavimą;
- kai sergate ar anksčiau sirgote depresiją sukeliančiomis ligomis, kamuoja ar kamavo mintys apie savižudybę, nerimas, psichozė (psichinis sutrikimas, kai gali pasireikšti haliucinacijos, nerišli kalba arba chaotiškas elgesys bei susijaudinimo būsena) arba bipolinis sutrikimas;

- jei Jums nustatytas širdies funkcijos nepakankamumas, padidėjęs kraujospūdis, kepenų arba inkstų ligos, nes šių ligų metu gali prireikti koreguoti vaisto dozę;
- jei Jums buvo anksčiau kuri nors priklausomybės nuo vaistų forma;
- jei Jūs sergate epilepsija, kadangi gydymas Xyrem šiuo atveju nerekomenduojamas;
- jei Jūs sergate porfirija (nedažnu metaboliniu sutrikimu).

Jeigu kuri nors iš išvardytų aplinkybių tinka Jums, prieš pradėdami vartoti Xyrem pasakykite apie tai gydytojui.

Jei vartojant Xyrem, atsiranda šlapinimasis į lovą ar šlapimo ir (arba) išmatų nelaikymas, išryškėja sumišimas, haliucinacijos, lunatizmo periodai ar pakinta mąstymas, nedelsiant pasakykite apie tai gydytojui. Kadangi šie požymiai reti, jei jie atsiranda, dažniausiai esti lengvi arba vidutinio stiprumo.

Jei Jūs esate senyvo amžiaus, Jūsų gydytojas atidžiai stebės Jūsų savijautą siekdamas nustatyti ar Xyrem sukelia reikiamą poveikį.

Xyrem gali sukelti priklausomybę. Nustatyta priklausomybės atsiradimo atvejų natrio oksibato vartojant nelegaliai.

Prieš Jums pradėdant vartoti Xyrem ir kol Jūs vartosite vaistą, Jūsų gydytojas paklaus, ar kada nors Jūs piktnaudžiavote kokiais nors vaistais.

Vaikams ir paaugliams

Xyrem gali vartoti paaugliai ir vaikai nuo 7 metų, jei sveria daugiau nei 15 kg.

Xyrem negalima vartoti jaunesniems kaip 7 metų arba mažiau kaip 15 kg sveriantiems vaikams.

Jei esate vaikas ar paauglys, gydytojas reguliariai stebės Jūsų kūno svorį.

Kol gydytojas koreguoja dozę (tai gali trukti kelias savaites), tėvai ar globėjai turi atidžiai stebėti vaiko kvėpavimą pirmąsias 2 valandas po natrio oksibato suvartojimo, kad įvertintų, ar nėra kvėpavimo sutrikimų, pvz., trumpalaikio kvėpavimo sustojimo miegant, triukšmingo kvėpavimo ir melsvos lūpų bei veido spalvos. Pastebėjus kvėpavimo sutrikimų, reikia kreiptis medicininės pagalbos ir kuo greičiau informuoti gydytoją. Jei po pirmosios dozės pastebima kokių nors sutrikimų, antrosios dozės skirti negalima. Jei sutrikimų nėra, galima skirti antrąją dozę. Antrosios dozės negalima vartoti anksčiau kaip po 2,5 valandų ir vėliau kaip po 4 valandų po pirmosios dozės.

Jei jautėte ar jaučiate nerimą, ypač jei jaučiatės labai liūdnai ar praradote domėjimąsi gyvenimu, svarbu, kad pasakytumėte gydytojui ar globėjui.

Kiti vaistai ir Xyrem

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Xyrem kartu nevartokite ypač su migdomaisiais vaistais ir su centrinės nervų sistemos aktyvumą mažinančiais vaistais (centrinė nervų sistema yra kūno dalis, susidedanti iš galvos smegenų ir nugaros smegenų).

Taip pat pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei vartojate kuriuos nors toliau išvardytus vaistus:

- vaistinius preparatus, kurie padidina centrinės nervų sistemos aktyvumą;
- antidepresantus;
- vaistinius preparatus, kurie organizme gali veikti panašiai (pvz., valproatus, fenitoiną ar etosuksimidą, kurie vartojami priepuolių gydymui);
- topiramata (vartojamą epilepsijos gydymui).

Jeigu vartojate valproatą, Jūsų Xyrem paros dozę reiks koreguoti (žr. 3 skyrių), nes tai gali sukelti sąveiką su valproatu.

Xyrem vartojimas su alkoholiu

Jums negalima vartoti alkoholinių gėrimų, nes gali sustiprėti Xyrem poveikis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Buvo labai nedaug moterų, kurios vartojo Xyrem tam tikru nėštumo metu ir keletui iš jų buvo savaiminis persileidimas. Xyrem vartojimo pavojus nėštumo metu nežinomas, ir todėl jo nepatariama vartoti nėštumo metu arba moterims bandančioms pastoti.

Vartojant Xyrem, žindyti kūdikio negalima, nes yra žinoma, ar Xyrem išsiskiria į motinos pieną. Buvo pastebėta, kad gydomų motinų pienu žindomų kūdikių miego ritmas pakinta.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Xyrem turės neigiamą poveikį, jeigu Jūs vairuosite ar dirbsite su mechanizmais. Išgėrę Xyrem mažiausiai 6 valandas nevairuokite, nedirbkite su galingais mechanizmais, nevykdykite jokios veiklos, kuri yra pavojinga ar reikalauja psichinio aktyvumo. Kai pradėsite vartoti Xyrem, tol kol nežinote, ar šis vaistas neturi migdančio poveikio kitą dieną, būkite ypatingai atsargūs vairuodami automobilį, dirbdami su galingais mechanizmais ar dirbdami bet kokią kitą darbą, kuris gali būti pavojingas ar reikalauja visiško psichinio aktyvumo.

Kai vaisto skiriama vaikams, gydytojams, tėvams ar globėjams patariama, kad laikas iki užsiimant veikla, kuriai reikalingas protinis budrumas, motorinių funkcijų koordinavimas, arba bet kokia veikla, kuri gali kelti fizinį pavojų, gali būti ilgesnis nei 6 valandos, priklausomai nuo konkretaus asmens jautrumo.

Xyrem sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto grame yra 182,24 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 9,11 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jei ilgą laikotarpį Jums tektų vartoti 2 g arba daugiau natrio oksibato (Xyrem), ypač jei Jums patariama kontroliuoti natrio kiekį maiste.

3. Kaip vartoti Xyrem

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ruošiant Xyrem dozes, svarbu naudoti tik dėžutėje esantį švirkštą. Xyrem švirkštas turi dvi skirtingas matavimo skales, viena iš jų gali būti naudingesnė nei kita, atsižvelgiant į gydytojo paskirtą dozę. Pažiūrėję į kiekvieną skalę pamatysite, kurioje yra tiksli Jūsų dozės žyma.

Suaugusieji, Xyrem vartojantys vieną

- Suaugusiems, rekomenduojama pradinė dozė yra 4,5 g kasdien, kurią reikia padalyti į dvi atskiras dozes po 2,25 g.
- Jūsų gydytojas gali laipsniškai dozę padidinti iki didžiausios – 9 g kasdien, išgeriamos kaip dvi atskiros dozės po 4,5 g.
- Gerkite Xyrem kiekvieną vakarą.
 - Gerkite pirmąją dozę prieš pat miegą, o antrąją – po 2½ -4 valandų. Jums gali tekti pasinaudoti žadintuvu, kad tikrai atsibustumėte reikiamu laiku išgerti antąją dozę.
 - Maistas sumažina pasisavinamą Xyrem dozę. Todėl geriausia gerti nustatytu metu praėjus 2 - 3 valandoms po valgio.
 - Prieš eidami miegoti pasiruoškite abi vaisto dozes.

- Po paruošimo dozę išgerkite per 24 val.

Paaugliai ir 7 metų bei vyresni vaikai, sveriantys 15 kg ir daugiau, Xyrem vartojantys vieną 7 metų bei vyresniems vaikams, sveriantiems 15 kg ir daugiau, gydytojas nustatys tinkamą dozę pagal Jūsų kūno svorį.

Jūsų gydytojas apskaičiuos Jums tinkamą dozę. Neviršykite Jums skirtos dozės.

Suaugusieji, vartojantys Xyrem su valproatu

Jei kartu su Xyrem vartojate valproatą, Jūsų gydytojas pakoreguos Xyrem dozę.

- Suaugusiesiems rekomenduojama pradinė Xyrem dozė, vartojant ją kartu su Valproatu, yra 3,6 g kasdien, kuri skiriama, padalinus ją į dvi atskiras 1,8 g dozes.
- Gerkite pirmąją dozę einant miegoti, o antrąją – po 2½ -4 valandų.

Paaugliai ir 7 metų bei vyresni vaikai, sveriantys 15 kg ir daugiau, vartojantys Xyrem su valproatu

Jeigu su Xyrem kartu vartojate valproatą, Jūsų gydytojas pakoreguos Xyrem dozę.

Inkstų ar kepenų sutrikimai

- Jeigu sergate inkstų liga, turite vartoti maiste mažiau natrio (druskos).
- Jeigu sergate kepenų liga, pradinė dozė turi būti sumažinta perpus. Gydytojas gali palaipsniui didinti Jūsų dozę.

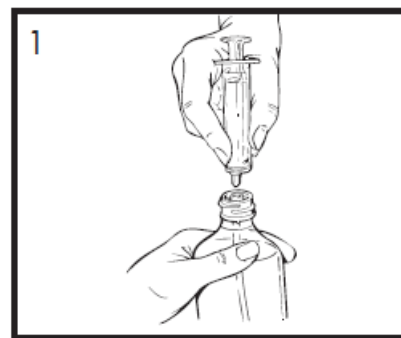
Patarimai kaip atskiesti Xyrem

Žemiau aprašoma kaip reikėtų atskiesti Xyrem. Atidžiai perskaitykite šią instrukciją ir palaipsniui vykdykite nurodymus. Neleiskite vaikams paruošti Xyrem.

Jūsų patogumui dėžutėje yra vienas vaisto buteliukas, matavimo švirkštas (su dviem skirtingomis matavimo skalėmis) ir dvi dozavimo taurelės su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu.

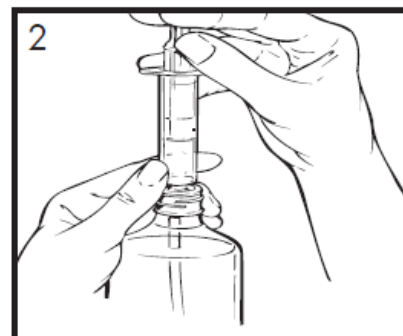
1 veiksmas

- Atsukite buteliuko dangtelį spausdami jį žemyn ir pasukdami prieš laikrodžio rodyklę (į kairę).
- Nuėmus dangtelį, pastatykite buteliuką ant stalo.
- Buteliukas yra uždengtas plastiko folijos plėvele, kurią reikia prieš pirmąjį vartojimą pašalinti.
- Laikydami vertikaliaje padėtyje, įstumkite į buteliuko kaklelį adaptorių. Tai reikia daryti tik pirmojo atidarymo metu. Adaptorių galima palikti buteliuke tolesniam naudojimui.



2 veiksmas

- Įkiškite matavimo švirkšto viršūnėlę į buteliuko angos vidurį ir stipriai spauskite žemyn
- Laikydami buteliuką ir švirkštą viena ranka, kita ranka pritraukite nustatytą vaisto kiekį traukdami švirkšto stumoklį. PASTABA: kol buteliuką laikysite vertikaliaje padėtyje, vaisto į švirkštą pritraukti nepavyks



3 veiksmas

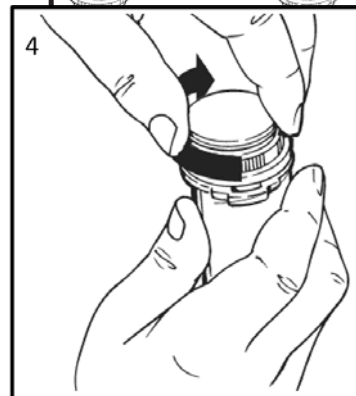
- Ištraukite švirkštą iš buteliuko angos vidurio.

- Ištuštinkite švirkštą išpildami vaistą į matavimo taurelę. Pakartokite tai pripildydami vaistu antrąją matavimo taurelę.
- Po to į kiekvieną matavimo taurelę pripilkite apie 60 ml vandens (60 ml atitinka apie 4 valgomuosius šaukštus).



4 veiksmas

- Uždėkite ant matavimo taurelių jų dangtelius ir užsukite sukdami pagal laikrodžio rodyklę (į dešinę), kol pasigirs spragtelėjimas ir užsidarys vaikų sunkiai atidaromu uždoriu (perspėjimas: kadangi matavimo taurelių dangtelis gali būti sukamas į abi puses, jis užsidaro vaikams sunkiai atidaromu būdu tik tada, kai pasigirsta spragtelėjimas).
- Švirkštą išskalaukite vandeniu.



- Visai prieš pat einant miegoti:
 - Suaugusieji pacientai turėtų pasistatyti antrąją taurelę arti lovos.
 - Paauglių bei 7 metų ir vyresnių vaikų tėvai ir globėjai neturėtų palikti antrosios dozės prie vaiko lovos arba lengvai vaikui pasiekiamoje vietoje.
 - Nusistatykite žadintuvą, kad atsibustumėte ne anksčiau kaip po 2½ val. ir ne vėliau kaip po 4 val.

Tada:

- Atidarykite pirmąją matavimo taurelę spausdami vaikų sunkiai atidaromą uždorį žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę (į kairę).
- Sėdėdami lovoje išgerkite taurelėje esančią vaisto dozę, užsukite dangtelį vėl ir atsigulkite. Vaikams, miegantiems ilgiau nei 8 valandas, bet trumpiau nei 12 valandų, pirmoji dozė turi būti sugirdyta po to, kai vaikas pamiegos 1-2 valandas.
- Atsibudus ar pažadinus vaiką po 2½-4 val. atsidarykite antrąją matavimo taurelę. Sėdėdami lovoje išgerkite vaisto dozę, užsukite taurelę ir miegokite toliau.

Jeigu manote, kad Xyrem veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Xyrem dozę?

Xyrem perdozavimo požymiai gali būti sujaudinimas, sumišimas, sutrikę judesiai, kvėpavimas, neryškus matymas, stiprus prakaitavimas, galvos skausmas, vėmimas, sutrikusi sąmonė, koma ir traukuliai, ypatingai didelis troškulys, raumenų spazmai ir silpnumas. Jei Jūs išgėrėte Xyrem daugiau negu reikia arba išgėrėte atsitiktinai, kreipkitės į skubios pagalbos skyrių. Pasiimkite su savimi buteliuką su etikete, netgi tuomet jei jis tuščias.

Pamiršus pavartoti Xyrem

Jei pamiršote išgerti pirmąją dozę, išgerkite tuoj pat, kai tik prisiminsite ir toliau vartokite kaip nustatyta anksčiau. Jei praleidote antrąją dozę, tada nebegerkite vaisto iki kitos dienos vakaro. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jei nesate tikri, ar vartojote Xyrem

Jei abejojate dėl dozės vartojimo, pakartotinai nevartokite dozės, kad sumažintumėte perdozavimo riziką.

Nustojus vartoti Xyrem

Vartokite Xyrem tiek, kiek Jums nurodė vartoti gydytojas. Nutraukus vaisto vartojimą, katapleksijos priepuoliai gali vėl pasikartoti, gali būti sunku užmigti, galvos skausmas, baimės pojūtis, svaigulys, sutrikti miegas, išryškėti mieguistumas, haliucinacijos, sutrikti mąstymas.

Jeigu Jūs nevartojote Xyrem ilgiau nei 14 dienų iš eilės, pasikonsultuokite su gydytoju, kadangi gydymą Jums vėl reikės pradėti nuo mažesnės dozės.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Šio poveikio požymiai yra silpni arba vidutinio stiprumo.

Suaugusieji. Dažniausias klinikinių tyrimų metu pastebėtas šalutinis poveikis (pasireiškiantis nuo 10 % iki 20 % pacientų):

- svaigulys;
- pykinimas;
- galvos skausmas.

Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių reiškinių, nedelsdami **pasakykite gydytojui**.

Vaikai ir paaugliai. Dažniausias klinikinio tyrimo metu pastebėtas šalutinis poveikis:

- prisišlapinimas į lovą (18,3 %);
- pykinimas (12,5 %);
- vėmimas (8,7 %);
- svorio sumažėjimas (8,7 %);
- apetito sumažėjimas (6,7 %);
- galvos skausmas (5,8 %);
- svaigulys (5,8 %);
- mintys apie savižudybę (1 %);
- psichinio negalavimo jausmas (sąlyčio su tikrove praradimas) (1 %).

Jeigu pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių reiškinių, nedelsdami **pasakykite gydytojui**.

Šalutinis poveikis suaugusiesiems ir vaikams yra toks pat. Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių, nedelsdami pasakykite gydytojui:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- pykinimas
- svaigulys
- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- miego sutrikimai, įskaitant nemigą, nenormalūs sapnai, miego paralyžius, mieguistumas, košmarai, lunatizmas, prisišlapinimas į lovą, per didelis mieguistumas dienos metu, nemiga vidury nakties;
- savijauta tarsi apgirtus, drebulys, sumišimas ar orientacijos sutrikimas, neryškus matymas, pusiausvyros sutrikimas, nukritimas, „sukimosi“ jausmas (vertigo);
- širdies plakimo pojūtis, padidėjęs kraujospūdis, dusulys;
- vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas;
- anoreksija, sumažėjęs apetitas, svorio kritimas;
- silpnumas, nuovargis, slopinimas;
- prakaitavimas;
- depresija;
- raumenų mėšlungis, tinimas;

- sąnarių skausmas, nugaros skausmas;
- dėmesio sutrikimas, sutrikęs jautrumas, ypač prisilietimui, nenormalūs pojūčiai liečiant, nenormalus skonio pojūtis;
- nerimas, nervingumas;
- šlapimo nelaikymas;
- knarkimas, nosies užgulimas;
- išbėrimas;
- sinusų uždegimas, nosies ir gerklės uždegimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iki 100 žmonių):

- psichozė (psichinė liga, galinti pasireikšti haliucinacijomis, nerišlia kalba arba netvarkingu ir sunerimusi elgesiu);
- paranoja, nenormalus mąstymas, haliucinacijos, susijaudinimas, bandymas nusižudyti;
- sunkumas užmigti, neramios kojos;
- užmaršumas;
- mioklonija (nevalingi raumenų susitraukimai);
- nevalingas tuštinimasis;
- padidėjęs jautrumas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- traukuliai;
- sumažėjęs kvėpavimo gylis ar dažnis, trumpalaikis kvėpavimo nutrūkimas miegant;
- dilgėlinė;
- mintys apie savižudybę, kliedesiai, mintys apie smurtinius veiksmus (įskaitant kenkimą kitiems);
- dirglumas, agresija;
- euforinė nuotaika;
- panikos priepuoliai;
- manija ar bipolinis sutrikimas;
- burnos sausmė, dehidratacija;
- veido patinimas (angioneurozinė edema);
- bruksizmas (dantų griežimas ir žandikaulių sutraukimas);
- polakiurija / skubus poreikis šlapintis (padidėjęs poreikis šlapintis);
- spengimas ausyse (triukšmas ausyse, pvz., skambėjimas ar zvimbimas);
- su miegu susijęs valgymo sutrikimas;
- apetito padidėjimas;
- sąmonės netekimas;
- diskinezija (pvz., nenormalūs, nekontroliuojami galūnių judesiai);
- pleiskanos;
- lytinio potraukio padidėjimas;
- nikturija (gausesnis šlapinimasis naktį);
- dusimo pojūtis.

Jeigu pasireiškė bet kuris iš pirmiau išvardytų šalutinių reiškinių, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xyrem

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Praskiedus dozavimo taurelėje, vaistą reikia suvartoti per 24 valandas.

Atidarius Xyrem buteliuką, tai kas liko nesuvartota per 90 dienų po atidarymo, reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xyrem sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra natrio oksibatas. Kiekviename ml tirpalo yra 500 mg natrio oksibato.
- Pagalbinės medžiagos yra išgrynintas vanduo, obuolių rūgštis ir natrio hidroksidas.

Xyrem išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xyrem yra tiekiamas 240 ml talpos gintaro spalvos plastikiniame buteliuke, kuriame yra 180 ml geriamojo tirpalo ir kuris yra uždarytas vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kada buteliukas pristatomas, po dangteliu jis yra uždengtas plastiko folijos plėvele. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, į buteliuką įspaudžiamas adapteris (IBIA), plastikinis matavimo švirkštas ir dvi dozavimo taurelės su vaikų sunkiai atidaromais uždoriais.

Xyrem yra skaidrus – šiek tiek spalvą keičiantis tirpalas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jūs turite gauti Xyrem informacinį paketą iš savo gydytojo, kuriame yra bukletas kaip turite vartoti vaistą, dažniausiai užduodamų klausimų paciento informacinis lapelis ir paciento įspėjamoji kortelė.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

UCB A.E.
Τηλ: +30 / 2109974000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>
