

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xyrem 500 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 500 mg hydroksymaślanu sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Roztwór doustny jest przezroczysty do lekko opalizującego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie narkolepsji z katapleksją u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu narkolepsji. Lekarze powinni postępować ściśle według informacji na temat przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka początkowa wynosi 4,5 g/dobę hydroksymaślanu sodu podawane w dwóch równych dawkach podzielonych 2,25 g/dawkę. Dawkę należy zwiększać aż do uzyskania działania leczniczego, ocenianego na podstawie skuteczności i tolerancji (patrz punkt 4.4), do dawki maksymalnej 9 g/dobę podzielonej na dwie równe dawki, po 4,5 g/ dawkę, przez dostosowanie - jednorazowe zwiększanie lub zmniejszanie dawki o 1,5 g/dobę (tzn. 0,75 g/dawkę). Należy zachować odstęp co najmniej jednego do dwóch tygodni przed kolejnym zwiększeniem dawki. Dawki 9 g/dobę nie należy przekraczać z powodu możliwości wystąpienia ciężkich objawów po dawkach 18 g/dobę lub większych (patrz punkt 4.4).

Pojedyncze dawki 4,5 g nie powinny być podawane, chyba że wcześniej ustalono dla pacjenta taką wielkość dawki.

Jeśli hydroksymaślan sodu i kwas walproinowy są stosowane jednocześnie (patrz punkt 4.5), zaleca się zmniejszenie dawki hydroksymaślanu sodu o 20%. Zalecana początkowa dawka hydroksymaślanu sodu, stosowanego jednocześnie z kwasem walproinowym, wynosi 3,6 g na dobę, podawane doustnie w dwóch dawkach podzielonych po około 1,8 g. Jeśli jednoczesne stosowanie jest uzasadnione, należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję i odpowiednio dostosować dawkę (patrz punkt 4.4).

Przerwanie leczenia produktem Xyrem

Skutki przerwania leczenia hydroksymaślanem sodu nie były oceniane w sposób systematyczny w kontrolowanych badaniach klinicznych (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjent zaprzestanie przyjmowania produktu na okres dłuższy niż 14 kolejnych dni, należy rozpocząć dostosowywanie dawki od najmniejszej rekomendowanej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjentów w podeszłym wieku należy uważnie monitorować w celu wykrycia objawów zaburzenia funkcji motorycznych i (lub) poznawczych podczas stosowania hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia czynności wątroby

U wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową należy zmniejszyć o połowę i uważnie obserwować reakcję na zwiększanie dawki (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U wszystkich pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć ograniczenie spożycia sodu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Młodzież i dzieci w wieku od 7 lat z minimalną masą ciała wynoszącą 15 kg:

Produkt Xyrem podawany jest doustnie dwa razy na dobę wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania podano w Tabeli 1.

Tabela 1 Zalecana dawka początkowa hydroksymaślanu sodu i dostosowywanie dawki dla dzieci i młodzieży

Masa ciała pacjenta	Początkowa całkowita dawka dobową (przyjmowana w 2 dawkach podzielonych)*	Schemat dostosowania dawki (do działania klinicznego)	Zalecana maksymalna całkowita dawka dobową
15 kg - <20 kg	≤ 1 g/dobę	≤ 0,5 g/dobę/tydzień	0,2 g/kg mc./dobę
20 kg - <30 kg	≤ 2 g/dobę	≤ 1 g/dobę/tydzień	
30 kg - <45 kg	≤ 3 g/dobę	≤ 1 g/dobę/tydzień	
≥45 kg	≤ 4,5 g/dobę	≤ 1,5 g/dobę/tydzień	9 g/dobę

*Przed snem i 2,5 do 4 godzin później. W przypadku dzieci, które śpią więcej niż 8 godzin na dobę, hydroksymaślan sodu można podać po położeniu dziecka spać, podczas gdy dziecko znajduje się w łóżku, w dwóch jednakowych dawkach podzielonych w odstępie czasowym wynoszącym od 2,5 do 4 godzin.

Dawkę należy stopniowo dostosowywać w zależności od skuteczności i tolerancji (patrz punkt 4.4). Odstęp czasowy pomiędzy kolejnymi zwiększeniami dawki powinien wynosić co najmniej jeden do dwóch tygodni. Zalecenia dotyczące dawki hydroksymaślanu sodu (dawka początkowa, schemat dawkowania i maksymalna dawka) u dzieci i młodzieży są oparte na masie ciała. W związku z tym masę ciała pacjenci powinni sprawdzać w regularnych odstępach czasu, szczególnie podczas dostosowywania dawki, aby zapewnić, że podawana jest odpowiednia dawka hydroksymaślanu sodu.

Zalecana maksymalna dobową dawka wynosi 0,2 g/kg mc./dobę u pacjentów pediatrycznych ważących mniej niż 45 kg. W przypadku dzieci i młodzieży ważących co najmniej 45 kg maksymalna dobową dawka wynosi 9 g/dobę.

W przypadku jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu i walproinianu (patrz punkt 4.5), zaleca się zmniejszenie dawki hydroksymaślanu sodu o 20%, np. 4,8 g/dobę zamiast 6 g/dobę.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności hydroksymaślanu sodu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 7 lat. Hydroksymaślanu sodu nie należy podawać dzieciom o masie ciała poniżej 15 kg.

Sposób podawania

Xyrem należy przyjmować doustnie, kładąc się do łóżka i ponownie po 2,5 do 4 godzin później. Zaleca się przygotowanie obu dawek produktu Xyrem w tym samym czasie, przed położeniem się do łóżka.

Do produktu Xyrem dołączona jest strzykawka dozująca oraz dwie miarki o pojemności 90 ml z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci. Przed przyjęciem, każda odmierzona dawka produktu Xyrem musi być podana w miarce i rozcieńczona w 60 ml wody. Ponieważ pokarm znacząco zmniejsza biodostępność hydroksymaślanu sodu zarówno pacjenci dorośli, jak i dzieci i młodzież powinni spożywać posiłek co najmniej kilka godzin (2-3 godziny) przed przyjęciem pierwszej dawki produktu Xyrem i położeniem się do łóżka. Pacjenci dorośli i dzieci i młodzież powinni zawsze zachowywać ten sam odstęp czasu pomiędzy posiłkami a przyjęciem leku. Przygotowane dawki należy zużyć w ciągu 24 godzin; należy pozbyć się niezużytego roztworu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z dużą depresją.

Pacjenci z niedoborem dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego.

Pacjenci leczeni opioidami lub barbituranami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Xyrem wykazuje właściwości mogące wywoływać depresję oddechową.

Depresja oddechowa oraz depresja OUN

Hydroksymaślan sodu może także wywoływać depresję oddechową. Pacjentów należy poddać ocenie pod kątem bezdechu sennego oraz zachować ostrożność podczas rozważania leczenia.

Zaobserwowano bezdech i depresję oddechową u zdrowych pacjentów, będących na czczo, po podaniu pojedynczej dawki 4,5 g (dawka dwukrotnie większa od zalecanej dawki początkowej). W trakcie nadzoru po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano, że stosowanie hydroksymaślanu sodu może predysponować pacjentów do występowania uczucia dławienia podczas snu. Należy uzyskać od pacjentów informacje o występujących objawach depresji OUN lub depresji oddechowej. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobami układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów depresji oddechowej w trakcie leczenia. Ze względu na większe ryzyko bezdechu sennego u chorych z BMI ≥ 40 kg/m², pacjenci tacy powinni być ściśle monitorowani podczas leczenia hydroksymaślanem sodu.

Okolo 80% pacjentów otrzymujących hydroksymaślan sodu w badaniach klinicznych, stosowało jednocześnie środki pobudzające OUN. Nie wiadomo, czy miało to wpływ na oddychanie podczas snu. Przed zwiększeniem dawki hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.2), lekarze przepisujący lek powinni być świadomi, że u do 50% chorych na narkolepsję występuje zespół bezdechu sennego.

- *Benzodiazepiny*
Ponieważ istnieje możliwość wystąpienia zwiększonego ryzyka depresji oddechowej należy unikać jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu i benzodiazepin.
- *Alkohol i substancje działające hamująco na OUN*

Jednoczesne stosowanie alkoholu lub jakichkolwiek produktów leczniczych o działaniu hamującym na OUN z hydroksymaślanem sodu może zwiększyć działanie hamujące hydroksymaślanu sodu na OUN, jak również zwiększyć ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Dlatego należy ostrzec pacjentów, aby nie przyjmowali alkoholu podczas leczenia hydroksymaślanem sodu.

- *Inhibitory dehydrogenazy gamma-hydroksymaślanu (GHB)*
Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie kwasem walproinowym lub innymi inhibitorami dehydrogenazy GHB, ponieważ obserwowano interakcje farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne podczas jednoczesnego stosowania hydroksymaślanu sodu oraz kwasu walproinowego (patrz punkt 4.5). Jeśli jednoczesne stosowanie jest wskazane, należy rozważyć dostosowanie dawki (patrz punkt 4.2). Dodatkowo należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję pacjenta i odpowiednio dostosować dawkę.
- *Topiramate*
Dostępne są obserwacje kliniczne przypadków śpiączki i zwiększenia stężenia GHB po jednoczesnym podaniu hydroksymaślanu sodu z topiramatem. Dlatego należy przestrzec pacjentów przed jednoczesnym stosowaniem topiramatu z hydroksymaślanem sodu (patrz punkt 4.5).

Możliwość nadużywania i uzależnienia

Hydroksymaślan sodu, który jest solą sodową gamma-hydroksymaślanu (GHB), jest substancją czynną działającą hamująco na OUN (ośrodkowy układ nerwowy) o znanych właściwościach uzależniających. Przed podjęciem leczenia lekarz na podstawie wywiadu powinien ocenić, czy pacjent nie nadużywał leków lub ocenić skłonność pacjenta do nadużywania leków. Takiego pacjenta należy starannie obserwować i w przypadku podejrzenia uzależnienia, leczenie hydroksymaślanem sodu należy przerwać.

Zaobserwowano pojedyncze przypadki uzależnienia w wyniku niedozwolonego stosowania GHB w częstych, wielokrotnych dawkach (18 g do 250 g/dobę) przekraczających zakres dawek terapeutycznych. Chociaż nie ma jednoznacznych dowodów na występowanie uzależnienia u pacjentów stosujących hydroksymaślan sodu w dawkach terapeutycznych, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości.

Pacjenci chorzy na porfirię

Stosowanie hydroksymaślanu sodu u pacjentów z porfirią nie jest uznane za bezpieczne, ponieważ wykazano działanie porfiriogenne u zwierząt i w warunkach *in vitro*.

Zdarzenia neuropsychiatryczne

Podczas leczenia hydroksymaślanem sodu u pacjentów może wystąpić stan splątania. W takich przypadkach należy przeprowadzić pełną ocenę stanu pacjenta i rozważyć zastosowanie leczenia odpowiedniego dla konkretnego przypadku. Inne zdarzenia neuropsychiatryczne to niepokój, psychozy, paranoja, omamy i pobudzenie ruchowe. Wystąpienie zaburzeń myślenia, w tym myśli o popełnieniu aktów przemocy (w tym skrzywdzeniu innych) i (lub) zaburzeń zachowania u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu, wymaga starannej i niezwłocznej oceny stanu pacjenta.

Wystąpienie depresji podczas leczenia hydroksymaślanem sodu wymaga starannej i niezwłocznej oceny stanu pacjenta. Pacjenci z zaburzeniami afektywnymi (w tym zaburzeniami depresyjnymi, stanami lękowymi i chorobą dwubiegunową), próbami samobójczymi i psychozą w wywiadzie powinni być obserwowani ze szczególną starannością, pod kątem wystąpienia objawów depresji i (lub) myśli samobójczych podczas leczenia hydroksymaślanem sodu. Duża depresja jest przeciwwskazaniem do stosowania hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.3).

Jeżeli podczas leczenia hydroksymaślanem sodu u pacjenta wystąpi nietrzymanie moczu lub kału, lekarz prowadzący powinien rozważyć wykonanie badań w celu wykluczenia innych możliwych przyczyn.

W badaniach klinicznych donoszono o przypadkach chodzenia we śnie u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu. Nie jest jasne, czy niektóre bądź wszystkie takie przypadki odpowiadają prawdziwemu somnambulizmowi (zaburzeniu snu typu parasomnii występującemu w fazie non-REM), czy też innemu swoistemu schorzeniu. W przypadku każdego pacjenta z chodzeniem we śnie należy pamiętać o możliwości zranienia lub uszkodzenia ciała. Z tego względu przypadki chodzenia we śnie należy poddać wszechstronnej ocenie klinicznej i rozważyć zastosowanie odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

Dzieci i młodzież:

Monitorowanie podczas fazy dostosowywania dawki

Podczas każdorazowego zwiększania dawki, należy uważnie monitorować tolerancję u pacjenta, zwłaszcza w odniesieniu do potencjalnych objawów ośrodkowego układu nerwowego i depresji oddechowej. Staranne monitorowanie powinno obejmować obserwację przez rodzica/opiekuna oddechu dziecka po podaniu hydroksymaślanu sodu w celu oceny, czy występują jakiegokolwiek nieprawidłowości w oddychaniu w ciągu pierwszych dwóch godzin, na przykład głośny oddech, bezdech senny, sinica warg/twarzy. W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości w oddychaniu należy zasięgnąć porady lekarza. Jeżeli po podaniu pierwszej dawki zostaną zauważone jakiegokolwiek nieprawidłowości, nie należy podawać drugiej dawki. Jeżeli nieprawidłowości nie zostaną stwierdzone, można podać drugą dawkę. Drugiej dawki nie należy podawać wcześniej niż 2,5 godziny lub później niż 4 godziny po podaniu pierwszej dawki. W indywidualnych przypadkach, np. jeżeli nie ma pewności, czy rodzic/opiekunowie są w stanie dokładnie monitorować stan pacjenta, zgodnie z opisem, nie zaleca się stosowania hydroksymaślanu sodu, chyba że istnieje możliwość zorganizowania nadzoru medycznego nad tym leczeniem.

W razie wątpliwości dotyczących podania dawki nie należy ponownie jej podawać, w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania.

Zmniejszenie masy ciała

Zmniejszenie masy ciała występuje często wśród pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu (patrz punkt 4.8). W przypadku dzieci i młodzieży ważne jest, aby kontrolować ich masę ciała w regularnych odstępach czasu, zwłaszcza podczas dostosowywania dawki, aby zapewnić, że podawana jest odpowiednia dawka hydroksymaślanu sodu (patrz punkt 4.2).

Zdarzenia neuropsychiatryczne

W przypadku dzieci i młodzieży należy zachować szczególną ostrożność przed rozpoczęciem leczenia hydroksymaślanem sodu (patrz punkt 4.8), w celu oceny wszelkich potencjalnych stanów samobójczych lub depresyjnych i monitorowanie wszelkich zdarzeń związanych z leczeniem.

Alkohol i środki działające hamująco na OUN

Biorąc pod uwagę ryzyko spożywania alkoholu przez nastolatków, zauważono, że alkohol może ponadto zwiększyć depresyjny wpływ hydroksymaślanu sodu na ośrodkowy układ nerwowy i oddechowy u dzieci – młodzieży przyjmującej hydroksymaślan sodowy (patrz punkt 4.5).

Spożycie sodu

Produkt leczniczy zawiera 182,24 mg sodu na dawkę 1 mg hydroksymaślanu sodu, co odpowiada 9,11% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę produktu leczniczego odpowiada 82% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu.

Uważa się, że produkt Xyrem zawiera wysoką zawartość sodu. Należy wziąć to pod uwagę, szczególnie w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Należy rozważyć przyjmowanie zmniejszonej ilości sodu, szczególnie u pacjentów z niewydolnością krążenia, nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności nerek. (patrz punkty 4.2 i 4.9).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu hydroksymaślanu sodu u osób w wieku podeszłym są bardzo ograniczone. Z tego względu u pacjentów w podeszłym wieku należy obserwować, czy nie występują oznaki zaburzenia funkcji motorycznych i (lub) poznawczych podczas stosowania hydroksymaślanu sodu.

Pacjenci z padaczką

Zaobserwowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych hydroksymaślanem sodu. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności hydroksymaślanu sodu u osób chorych na padaczkę, dlatego nie zaleca się stosowania produktu w tej grupie pacjentów.

Objawy z odbicia i zespół odstawienny

Skutki przerwania leczenia hydroksymaślanem sodu nie były systematycznie oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych. U niektórych pacjentów może dojść do nawrotu katapleksji ze zwiększoną częstością po zakończeniu leczenia hydroksymaślanem sodu, jakkolwiek może to być także wynikiem naturalnej zmienności przebiegu choroby. Chociaż dane z badań klinicznych, dotyczące stosowania hydroksymaślanu sodu w dawkach terapeutycznych u pacjentów z narkolepsją i (lub) katalepsją, nie wskazują jednoznacznie na występowanie zespołu odstawiennego, w rzadkich przypadkach po odstawieniu GHB obserwowano takie zdarzenia jak bezsenność, ból głowy, lęk, zawroty głowy, zaburzenia snu, senność, omamy i zaburzenia psychotyczne.

Materiały edukacyjne

W celu pomocy lekarzom przepisującym lek i pacjentom/opiekunom, zostaną im przekazane materiały edukacyjne, zawierające ważne informacje dotyczące leku Xyrem. W szczególności materiały te będą podkreślać, że w przypadku dzieci i młodzieży, należy przeprowadzić wstępną ocenę pacjenta w odniesieniu do rozwoju i zdolności uczenia się oraz że oprócz wszelkich działań niepożądanych, należy zgłaszać lekarzowi dziecka wszelkie zmiany zachowań (społecznych i edukacyjnych).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Spożywanie alkoholu w trakcie leczenia hydroksymaślanem sodu może spowodować nasilenie hamującego działania hydroksymaślanu sodu na OUN. Należy ostrzec pacjentów, aby nie spożywali jednocześnie z hydroksymaślanem sodu żadnych napojów alkoholowych.

Hydroksymaślan sodu nie powinien być stosowany równocześnie z lekami uspokajającymi o działaniu nasennym ani z innymi substancjami o działaniu hamującym na OUN.

Uspokajające leki nasenne

W badaniach dotyczących interakcji hydroksymaślanu sodu (pojedyncza dawka 2,25 g) i lorazepamu (w pojedynczej dawce 2 mg) i winianu zolpidemu (w pojedynczej dawce 5 mg), przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach, nie wykazano interakcji farmakokinetycznych. Wzmoczoną senność obserwowano po jednoczesnym podaniu hydroksymaślanu sodu (2,25 g) i lorazepamu (2 mg). Interakcje farmakodynamiczne z zolpidemem nie były oceniane. Po większych dawkach do 9 g/dobę hydroksymaślanu sodu w połączeniu z większymi dawkami leków nasennych (w zalecanym przedziale dawek), interakcje farmakodynamiczne związane z objawami depresji OUN i (lub) depresji oddechowej nie mogą być wykluczone (patrz punkt 4.3).

Tramadol

W badaniach interakcji hydroksymaślanu sodu (pojedyncza dawka 2,25 g) oraz tramadolu (w pojedynczej dawce 100 mg), przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach, nie wykazano interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Po większych dawkach do 9 g/dobę hydroksymaślanu sodu w połączeniu z większymi dawkami opioidów (w zalecanym przedziale dawek), interakcje farmakodynamiczne związane z objawami depresji OUN i (lub) depresji oddechowej nie mogą być wykluczone (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwdepresyjne

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między hydroksymaślanem sodu (pojedyncza dawka 2,25 g) i lekiem przeciwdepresyjnym – chlorowodorkiem protryptyliny (pojedyncza dawka 10 mg) i duloksetyną (60 mg w stanie stacjonarnym). Nie stwierdzono dodatkowego wpływu na senność przy porównywaniu pojedynczych dawek hydroksymaślanu sodu w monoterapii (2,25 g) i hydroksymaślanu sodu (2,25 g) w połączeniu z duloksetyną (60 mg w stanie stacjonarnym). Leki przeciwdepresyjne były stosowane w leczeniu katapleksji. Nie można wykluczyć możliwości addytywnego działania leków przeciwdepresyjnych i hydroksymaślanu sodu. Częstość występowania działań niepożądanych wzrosła, gdy hydroksymaślan sodu był podawany razem z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Modafinil

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych dorosłych osobach nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między hydroksymaślanem sodu (pojedyncza dawka 4,5 g) i modafinilem (pojedyncza dawka 200 mg). Hydroksymaślan sodu podawano równocześnie z środkami pobudzającymi OUN u około 80% pacjentów w badaniach klinicznych w narkolepsji. Nie wiadomo, czy miało to wpływ na oddychanie podczas nocy.

Omeprazol

Równoczesne podawanie omeprazolu nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę hydroksymaślanu sodu. Nie ma zatem konieczności dostosowania dawkowania hydroksymaślanu sodu w przypadku równoczesnego podawania inhibitorów pompy protonowej.

Ibuprofen

Badanie interakcji u dorosłych pacjentów nie wykazało interakcji farmakokinetycznej między hydroksymaślanem sodu i ibuprofenem.

Diklofenak

Badanie interakcji u dorosłych pacjentów nie wykazało interakcji farmakokinetycznej między hydroksymaślanem sodu i diklofenakiem. Jednoczesne stosowanie hydroksymaślanu sodu i diklofenaku u dorosłych, zdrowych ochotników spowodowało zmniejszenie zaburzeń koncentracji związanych ze stosowaniem samego produktu Xyrem, co określono za pomocą testów psychometrycznych.

Inhibitory dehydrogenazy gamma-hydroksymaślanu (GHB)

Ponieważ hydroksymaślan sodu jest metabolizowany przez dehydrogenazę GHB, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia interakcji z lekami stymulującymi lub hamującymi ten enzym (np.: kwasem walproinowym, fenytoiną lub etosuksymidem) (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie hydroksymaślanu sodu (6 g na dobę) z kwasem walproinowym (1250 mg na dobę) powodowało zwiększenie ekspozycji systemowej na hydroksymaślan sodu o około 25%, przy jednoczesnym braku znaczącego wpływu na C_{max} . Nie obserwowano zmian w farmakokinetyce kwasu walproinowego. Obserwowane efekty farmakodynamiczne, w tym nasilenie upośledzenia funkcji poznawczych oraz senności, były większe w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków, niż podczas stosowania ich pojedynczo. Jeśli jednoczesne stosowanie jest uzasadnione, należy monitorować odpowiedź na leczenie i tolerancję i, jeśli to konieczne, dostosować dawkę (patrz punkt 4.2).

Topiramata

Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych podczas jednoczesnego podawania hydroksymaślanu sodu z topiramatem, ponieważ w obserwacji klinicznej zgłaszano przypadki śpiączki i zwiększenia stężenia GHB w osoczu pacjentów stosujących jednocześnie hydroksymaślan sodu i topiramata (patrz punkt 4.4).

Badania *in vitro* na pochodzących od różnych dawców ludzkich mikrosomach wątroby wskazują, że hydroksymaślan sodu nie hamuje istotnie aktywności izoenzymów ludzkich (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, ale zaobserwowano śmiertelność zarodków w badaniach na szczurach i królikach (patrz punkt 5.3).

Z danych pochodzących od ograniczonej liczby kobiet w ciąży narażonych w pierwszym trymestrze ciąży na działanie hydroksymaślanu sodu, wynika możliwe zwiększenie ryzyka poronień samoistnych. Do tej pory brak innych istotnych danych epidemiologicznych.

Ograniczone dane pochodzące od pacjentek w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wykazały wpływu hydroksymaślanu sodu na powstawanie wad rozwojowych ani działania toksycznego na płód, ani na noworodka.

Stosowanie hydroksymaślanu sodu nie jest zalecane podczas ciąży.

Karmienie piersią

Hydroksymaślan sodu i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. U noworodków, karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksymaślan sodu, obserwowano zmiany cyklu snu, które mogły być związane z wpływem hydroksymaślanu sodu na układ nerwowy. Hydroksymaślanu sodu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu hydroksymaślanu sodu na płodność. W badaniach na samcach i samicach szczurów z zastosowaniem dawek do 1000 mg/kg mc./dobę, nie udowodniono szkodliwego wpływu GHB na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Hydroksymaślan sodu wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przez co najmniej 6 godzin po przyjęciu hydroksymaślanu sodu, pacjentom nie wolno podejmować czynności wymagających niezaburzonej koncentracji uwagi lub koordynacji ruchowej, np.:

obsługiwanie urządzeń mechanicznych i prowadzenia pojazdów mechanicznych.

W początkowym okresie stosowania hydroksymaślanu sodu, przed upewnieniem się, czy produkt oddziałuje na organizm pacjenta także następnego dnia po podaniu, pacjenci muszą zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia samochodu, obsługiwanie ciężkich urządzeń mechanicznych lub wykonywania innych czynności, które mogą być niebezpieczne lub wymagać niezaburzonej koncentracji uwagi.

W przypadku dzieci i młodzieży, lekarze i rodzice lub opiekunowie muszą zdawać sobie sprawę, że w przypadku, gdy stosunek dobowej dawki do masy ciała przekracza 0,1 g/kg mc./dobę, czas oczekiwania może być dłuższy niż 6 godzin, w zależności od wrażliwości indywidualnej.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Badania kliniczne

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych i dzieci i młodzieży, profil bezpieczeństwa był jakościowo taki sam.

U osób dorosłych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, nudności i bóle głowy, występujące u 10% do 20% pacjentów. Najcięższymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi są: próby samobójcze, psychoza, depresja oddechowa i drgawki.

U osób dorosłych skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydroksymaślanu sodu jako leku przeciwnarkoleptycznego, została ustalona w czterech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, prowadzonych w równoległych grupach, kontrolowanych placebo, badaniach klinicznych u pacjentów z narkolepsją i katapleksją, z wyjątkiem jednego badania, gdzie katapleksja nie była kryterium włączenia pacjentów do badania. Przeprowadzono dwa badania fazy 3 i jedno fazy 2, podwójnie zaślepione, prowadzone w równoległych grupach, kontrolowane placebo w celu oceny stosowania hydroksymaślanu sodu w fibromialgii u osób dorosłych. Dodatkowo w punkcie 4.5 podsumowano przeprowadzone randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, prowadzone metodą próby krzyżowej, badania interakcji z zastosowaniem ibuprofenu, diklofenaku i kwasu walproinowego u zdrowych dorosłych ochotników.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych, zgłaszano również działania niepożądane po wprowadzeniu produktu do obrotu. Nie zawsze jest możliwe wiarygodne ustalenie częstości ich występowania w leczonej populacji.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Określenia częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie nosa i gardła, zapalenie zatok

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu

Częstość nieznana: odwodnienie, zwiększenie łaknienia

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, katapleksja, niepokój, niezwykle sny, stan splątania, dezorientacja, koszmary senne, chodzenie we śnie, zaburzenia snu, bezsenność, trudności w kontynuowaniu snu, nerwowość

Niezbyt często: próby samobójcze, psychoza, paranoja, omamy, zaburzenia myślenia, pobudzenie, trudności w zasypianiu

Częstość nieznana: myśli samobójcze, myśli homicydalne, agresja, euforia, zaburzenia odżywiania związane ze snem, atak paniki, mania/choroba afektywna dwubiegunowa, urojenia, bruksizm, drażliwość i zwiększenie libido

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), ból głowy

Często: porażenie występujące podczas snu, senność, drżenie, zaburzenia równowagi, zaburzenia uwagi, niedoczulica, parestezje, uspokojenie polekowe, zaburzenia smaku

Niezbyt często: mioklonie, niepamięć, zespół niespokojnych nóg

Częstość nieznana: drgawki, utrata świadomości, dyskineza

Zaburzenia oka

Często: niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)

Częstość nieznana: szумы uszne

Zaburzenia serca

Często: kołatanie serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: nadciśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność, chrapanie, przekrwienie nosa

Częstość nieznana: depresja oddechowa, bezdech senny, uczucie dławienia

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności (częstość występowania nudności jest większa u kobiet niż u mężczyzn)

Często: wymioty, biegunka, ból w nadbrzuszu

Niezbyt często: nietrzymanie kału

Częstość nieznana: suchość w ustach

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne pocenie, wysypka

Częstość nieznana: pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, łojotok

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle stawów, skurcze mięśni, bóle pleców

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: moczenie nocne, nietrzymanie moczu

Częstość nieznana: częstomocz/nagła potrzeba oddania moczu, nykturia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: astenia, uczucie zmęczenia, uczucie bycia pijanym, obrzęki obwodowe

Badania diagnostyczne

Często: zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenie masy ciała

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Często: upadki

Opis wybranych działań niepożądanych

U niektórych pacjentów, po zakończeniu leczenia hydroksymaślanem sodu, może dojść do nawrotu katapleksji ze zwiększoną częstością. Może to jednak być wynikiem naturalnej zmienności przebiegu choroby. Chociaż dane z badań klinicznych hydroksymaślanu sodu, stosowanego w dawkach terapeutycznych u pacjentów z narkolepsją i (lub) katalepsją nie wskazują jednoznacznie na występowanie zespołu odstawiennego, w rzadkich przypadkach po odstawieniu GHB obserwowano takie działania niepożądane jak bezsenność, ból głowy, lęk, zawroty głowy, zaburzenia snu, senność, omamy i zaburzenia psychiczne.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania hydroksymaślanu sodu w leczeniu narkolepsji z objawami katapleksji ustalono dla dzieci i młodzieży, w wielośrodkowym badaniu fazy 2/3 prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z randomizowanym odstawieniem produktu leczniczego.

W badaniu prowadzonym wśród dzieci i młodzieży najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obejmowały: moczenie mimowolne (18,3%), nudności (12,5%), wymioty (8,7%), zmniejszenie masy ciała (8,7%), osłabienie łaknienia (6,7%), ból głowy (5,8%), zawroty głowy (5,8%). Zgłaszano również działania niepożądane obejmujące myśli samobójcze (1%) i ostrą psychozę (1%) (patrz punkt 4.4 i punkt 5).

Obserwacja bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazała, że stosowanie hydroksymaślanu sodu, u niektórych dzieci w wieku od 7 do <18 lat było przerywane z powodu nietypowego zachowania, agresji i zmiany nastroju.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Informacje dotyczące objawów przedawkowania hydroksymaślanu sodu są ograniczone. Większość danych dotyczy niedozwolonego stosowania GHB. Hydroksymaślan sodu to sól sodowa GHB. Zdarzenia związane z zespołem odstawiennym obserwowano po stosowaniu dawek większych niż zakres terapeutyczny.

Objawy

U pacjentów obserwowano różnego stopnia zaburzenia świadomości, które mogą gwałtownie się zmieniać, przechodząc od stanu splątania i pobudzenia ruchowego z agresją do ataksji i śpiączki. Można zaobserwować wymioty (nawet w przypadku zaburzonej świadomości), obfite pocenie, ból głowy i zaburzenia sprawności psychomotorycznej. Zgłaszano zamglone widzenie. W przypadku stosowania większych dawek obserwowano pogłębiającą się śpiączkę oraz kwasicę. Donoszono o występowaniu mioklonii i drgawek toniczno-klonicznych. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu częstości i głębokości oddechów oraz o zagrażającej życiu depresji oddechowej, wymagającej zaintubowania chorego i prowadzenia oddechu wspomaganego. Obserwowano oddech Cheyne-Stokesa i bezdech. Utracie przytomności mogą towarzyszyć bradykardia i hipotermia oraz zmniejszenie napięcia mięśniowego, jednakże odruchy głębokie pozostają bez zmian. Bradykardia ustępowała po dożylnym podaniu atropiny. Zgłaszano przypadki hipernatremii z zasadowicą metaboliczną podczas jednoczesnego przyjmowania infuzji NaCl.

Postępowanie

Jeżeli istnieje podejrzenie zatrucia wielolekowego, można rozważyć płukanie żołądka. Ponieważ do wymiotów może dojść mimo zaburzeń świadomości, należy zapewnić odpowiednie ułożenie pacjenta (w pozycji leżącej na lewym boku) oraz ochronę dróg oddechowych za pomocą intubacji. Choć u pacjentów w głębokiej śpiączce odruch gardłowy może być nieobecny, nawet osoby nieprzytomne mogą próbować się przeciwstawić próbom intubacji. Należy rozważyć szybką indukcję (bez zastosowania środka uspokajającego).

Nie należy oczekiwać ustąpienia działania hamującego hydroksymaślanu sodu na ośrodkowy układ nerwowy po podaniu flumazenilu. Brak wystarczających dowodów, pozwalających zalecić stosowanie

naloksonu w leczeniu przedawkowania GHB. Nie badano stosowania hemodializy i innych metod pozaustrojowego usuwania z organizmu hydroksymaślanu sodu, w przypadku jego przedawkowania, zgłaszano jednak ich stosowanie w przypadkach kwasicy spowodowanej przedawkowaniem GHB. Ze względu na szybki metabolizm hydroksymaślanu sodu, stosowanie takich metod może być jednak nieuzasadnione.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX04

Hydroksymaślan sodu jest lekiem o działaniu hamującym ośrodkowy układ nerwowy, który zmniejsza nadmierną senność w ciągu dnia i katapleksję u chorych na narkolepsję oraz modyfikuje strukturę snu redukując nieciągły, nocny sen. Dokładny mechanizm działania hydroksymaślanu sodu nie jest znany. Uważa się jednak, że hydroksymaślan sodu sprzyja występowaniu snu wolnofalowego (fale delta) i wydłuża czas snu w nocy. Hydroksymaślan sodu podany przed snem nocnym wzmacnia stadium 3 i 4 snu i latencję snu z jednoczesnym zmniejszeniem częstości występowania snu fazy REM w trakcie zasypiania (SOREMP). Działanie leku może zależeć od innych mechanizmów, które jeszcze nie zostały wyjaśnione. W bazie danych badań klinicznych ponad 80% pacjentów jednocześnie nadal stosowało środki pobudzające.

Dorośli

Skuteczność hydroksymaślanu sodu jako środka przeciwnarkoleptycznego została ustalona w czterech wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, prowadzonych w równoległych grupach badaniach klinicznych, kontrolowanych z użyciem placebo (Badania 1, 2, 3 oraz 4), u pacjentów z narkolepsją i katapleksją, z wyjątkiem badania 2, gdzie katapleksja nie była kryterium włączenia pacjentów do badania. We wszystkich badaniach dozwolone było użycie środków pobudzających OUN (z wyjątkiem fazy aktywnego leczenia w Badaniu 2); leki przeciwdepresyjne były odstawione przed aktywnym leczeniem we wszystkich badaniach, za wyjątkiem Badania 2. W każdym z badań dawka dobową podzieloną była na dwie równe dawki. Pierwsza dawka przyjmowana była każdego wieczoru przed snem, a dawka druga 2,5 - 4 godziny później.

Tabela 2 Badania kliniczne przeprowadzone z użyciem hydroksymaślanu sodu w leczeniu narkolepsji

Badanie	Pierwszorzędowa miara skuteczności	N=	Drugorzędowa miara skuteczności	Czas trwania	Aktywne leczenie i dawka (g/dobę)
Badanie 1	EDS (ESS); CGIc	246	MWT/Architektura snu/ Katapleksja/Naps/FOSQ	8 tygodni	Hydroksymaślan sodu 4,5 - 9
Badanie 2	EDS (MWT)	231	Architektura snu/ ESS/CGIc/Naps	8 tygodni	Hydroksymaślan sodu 6 – 9 Modafinil 200-600 mg
Badanie 3	Katapleksja	136	EDS (ESS)/CGIc/Naps	4 tygodnie	Hydroksymaślan sodu 3 - 9
Badanie 4	Katapleksja	55	Brak	4 tygodnie	Hydroksymaślan sodu 3 - 9

EDS – Excessive daytime sleepiness; ESS – Epworth Sleepiness Scale; MWT – Maintenance of Wakefulness Test; Naps – Number of inadvertent daytime naps; CGIc – Clinical Global Impression of Change; FOSQ – Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Do Badania 1 zakwalifikowano 246 pacjentów z narkolepsją, włączając 1 tygodniowy okres ustalania dawki. Jako pierwszorzędną miarę skuteczności przyjęto zmiany w nadmiernej senności w ciągu dnia mierzone skalą Epworth Sleepiness Scale (ESS), oraz zmiany w całkowitej ciężkości objawów narkolepsji oceniane przez badacza z użyciem miary Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)

Tabela 3 Podsumowanie EES w Badaniu 1

Epworth Sleepiness Scale (ESS; range 0-24)				
Dawka [g/dobę (n)]	Wartości wyjściowe	Punkt końcowy	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (wartości p)
Placebo (60)	17,3	16,7	-0,5	-
4,5 (68)	17,5	15,7	-1,0	0,119
6 (63)	17,9	15,3	-2,0	0,001
9 (55)	17,9	13,1	-2,0	< 0,001

Tabela 4 Podsumowanie CGI-c w Badaniu 1

Clinical Global Impressions of Change (CGI-c)		
Dawka [g/dobę (n)]	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie* N (%)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (wartości p)
Placebo (60)	13 (21,7)	-
4,5 (68)	32 (47,1)	0,002
6 (63)	30 (47,6)	< 0,001
9 (55)	30 (54,4)	< 0,001

* Dane CGI-c były analizowane przez zdefiniowanie grupy pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie z wynikami bardzo dobrymi lub dobrymi.

Badanie 2 porównywało efekty doustnego podania hydroksymaślanu sodu, modafinilu i hydroksymaślanu sodu z modafinilem, z efektami wywołanymi przez placebo w leczeniu senności, w ciągu dnia w narkolepsji. Podczas 8-tygodniowego, podwójnie zaślepiętego badania pacjenci przyjmowali modafinil w ustalonej dla siebie dawce lub równoważną dawkę placebo. Dawka hydroksymaślanu sodu lub równoważna dawka placebo wynosiły 6 g/dobę przez pierwsze 4 tygodnie i była zwiększana do 9 g/dobę przez pozostałe 4 tygodnie. Pierwszorzędną miarą skuteczności była nadmierna senność w ciągu dnia mierzona odpowiedziami w teście MWT.

Tabela 5 Podsumowanie wyników testu MWT w Badaniu 2

BADANIE 2				
Dawka	Wartości wyjściowe	Punkt końcowy	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	Punkt końcowy w porównaniu z placebo
Placebo (56)	9,9	6,9	-2,7	-
Hydroksymaślan sodu (55)	11,5	11,3	0,16	<0,001

Modafinil (63)	10,5	9,8	-0,6	0,004
Hydroksymaślan sodu + Modafinil (57)	10,4	12,7	2,3	<0,001

Do Badania 3 włączono 136 pacjentów z narkolepsją oraz z katapleksją o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (mediana wynosiła 21 ataków katapleksji w tygodniu) według oceny w punkcie wyjścia. Pierwszorzędową miarą skuteczności w tym badaniu była częstość napadów katapleksji.

Tabela 6 Podsumowanie wyników Badania 3

Dawkowanie	Liczba uczestników	Napady katapleksji		
Badanie 3		Wartości wyjściowe	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (wartości p)
		Średnia liczba napadów na tydzień		
Placebo	33	20,5	-4	-
3,0 g/dobę	33	20,0	-7	0,5235
6,0 g/dobę	31	23,0	-10	0,0529
9,0 g/dobę	33	23,5	-16	0,0008

W Badaniu 4 uczestniczyło 55 pacjentów z narkolepsją, którzy stosowali uprzednio hydroksymaślan sodu w badaniu otwartym, przez okres od 7 do 44 miesięcy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy kontynuującej leczenie hydroksymaślanem sodu w stałej dawce lub do grupy otrzymującej placebo. Badanie 4 zostało zaprojektowane specjalnie do oceny skuteczności działania hydroksymaślanu sodu po jego odstawieniu po długotrwałym okresie stosowania. W badaniu tym pierwszorzędowym parametrem w ocenie skuteczności była częstość występowania napadów katapleksji.

Tabela 7 Podsumowanie wyników Badania 4

Grupa badana	Liczba uczestników	Napady katapleksji		
Badanie 4		Wartości wyjściowe	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w porównaniu z placebo (wartości p)
		Średnia liczba napadów/dwa tygodnie		
Placebo	29	4,0	21,0	-
Hydroksymaślan sodu	26	1,9	0	p <0,001

W badaniu 4 odpowiedź była zbliżona pod względem liczby napadów u pacjentów stosujących dawki 6 g do 9 g/dobę, ale nie stwierdzono żadnych efektów u pacjentów przyjmujących dawki mniejsze niż 6 g/dobę.

Dzieci i młodzież

Skuteczność hydroksymaślanu sodu u dzieci i młodzieży, u których występowała narkolepsja z katapleksją została ustalona w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z randomizowanym odstawieniem leku.

Badanie wykazało skuteczność kliniczną hydroksymaślanu sodu w leczeniu katapleksji i nadmiernej senności w ciągu dnia (Excess Daytime Sleepiness, EDS) w narkolepsji u pacjentów pediatrycznych. 63 pacjentów zrandomizowano do populacji oceny skuteczności, gdzie pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności w tym badaniu była zmiana liczby napadów katapleksji w tygodniu podczas ostatnich dwóch tygodni okresu przyjmowania stałej dawki i okresu prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

W okresie badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby mediana (Q1, Q3) zmiany w stosunku do punktu wyjściowego (tj. ostatnie 2 tygodnie okresu przyjmowania stałej dawki) w tygodniowej liczbie ataków katapleksji wynosiła 12,71 (3,44, 19,77) dla pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,27 (-1,00, 2,50) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu.

Tabela 8 Podsumowanie wyników uzyskanych w badaniu 13-005 u dzieci/młodzieży

Leczona grupa	Liczba pacjentów	Liczba ataków katapleksji w tygodniu (mediana)		
		Punkt wyjściowy (tj. ostatnie 2 tygodnie okresu przyjmowania stałej dawki)	Okres prowadzony metodą podwójnie ślepej próby	Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego
Placebo	32	4,67	21,25	12,71
Hydroksymaślan sodu	31	3,50	3,77	0,27
wartość p				<0,0001

Podobne wyniki obserwowano w przypadku przeprowadzenia analizy podgrup według grup wiekowych (7-11 lat i 12-17 lat) dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Podczas okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, u uczestników w wieku od 7 do 11 lat, mediana (Q1, Q3) zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w liczbie napadów katapleksji w tygodniu wynosiła 18,32 (7,58, 35,75) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,13 (-1,15, 2,05) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu ($p < 0,0001$). Podczas okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, u uczestników w wieku od 12 do 17 lat, mediana (Q1, Q3) zmiany w stosunku do punktu wyjściowego w liczbie napadów katapleksji w tygodniu wynosiła 9,39 (1,08, 16,12) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,58 (-0,88, 2,58) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu ($p = 0,0044$).

Podczas okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby mediana (Q1, Q3) zmiany dla drugorzędnego punktu końcowego (zmiana wyników w skali ESS) w stosunku do punktu wyjściowego (oceniana podczas wizyty 3. – koniec okresu przyjmowania stałej dawki) w wyniku oceny w skali senności Epworth dla dzieci i młodzieży (Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescent, ESS-CHAD) wynosiła 3,0 (1,0, 5,0) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo i 0,0 (-1,0, 2,0) dla uczestników zrandomizowanych do grupy otrzymującej hydroksymaślan sodu. Porównanie zmiany rangi w stosunku do punktu wyjściowego pomiędzy grupami leczenia było statystycznie istotne ($p = 0,0004$) w analizie na podstawie modelowania ANCOVA, w którym leczenie stanowiło czynnik, a wartość wyjściowa rangi było zmienną towarzyszącą. Uczestnicy zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo osiągnęli przeciętnie

wyższe wyniki w skali ESS (CHAD) w punkcie wyjściowym w porównaniu z pacjentami przyjmującymi hydroksymaślan sodu.

Tabela 9 Podsumowanie wyniku oceny ESS (CHAD) w okresie leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (populacja oceny skuteczności)

Leczona grupa	Liczba pacjentów	Zmiana wyniku w skali ESS (CHAD) (mediana)		
		Punkt wyjściowy (Wizyta 3 – koniec okresu przyjmowania stałej dawki)	Zakończenie okresu leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (Wizyta 4)	Zmiana w stosunku do punktu wyjściowego
Placebo	32	11,0	12,0	3,0
Hydroksymaślan sodu	31	8,0	9,0	0,0
wartość p				0,0004

Wykaz skrótów: ESS (CHAD) = Skala senności Epworth dla dzieci i młodzieży

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym hydroksymaślan sodu wchłania się szybko i prawie całkowicie; posiłek bogatotłuszczowy opóźnia i zmniejsza wchłanianie. Jest eliminowany głównie na drodze przemian metabolicznych, a okres półtrwania wynosi 0,5 do 1 godziny. Farmakokinetyka jest nieliniowa, z polem powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) zwiększającym się 3,8 razy po podwojeniu dawki z 4,5 g do 9 g. Wielokrotne podanie leku nie wpływa na farmakokinetykę.

Wchłanianie

Hydroksymaślan sodu wchłania się szybko po podaniu doustnym, całkowita biodostępność wynosi około 88 %. Przeciętne maksymalne stężenia w osoczu (1. i 2. maksymalne stężenie) po podaniu dawki dobowej 9 g podzielonej na dwie równoważne dawki, podawane w odstępie 4 godzin wynosiły odpowiednio 78 i 142 µg/ml. W ośmiu badaniach farmakokinetyki przeciętna długość okresu do osiągnięcia stężenia maksymalnego w osoczu (T_{max}) wynosiła od 0,5 do 2 h. Po podaniu doustnym zwiększających się dawek, stężenie hydroksymaślanu sodu w osoczu zwiększa się więcej niż proporcjonalnie. Nie badano farmakokinetyki po podaniu pojedynczych dawek większych niż 4,5 g. Podanie hydroksymaślanu sodu bezpośrednio po posiłku bogatotłuszczowym powodowało opóźnienie wchłaniania (przeciętny T_{max} wydłużył się z 0,75 h do 2,0 h) i zmniejszenie stężenia maksymalnego w osoczu (C_{max}) średnio o 58 % oraz ekspozycji układowej (AUC) o 37 %.

Dystrybucja

Hydroksymaślan sodu to związek hydrofilny, którego pozorna objętość dystrybucji wynosi średnio 190- 384 ml/kg mc. W zakresie stężeń 3- 300 µg/ml mniej niż 1 % hydroksymaślanu sodu wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Z badań na zwierzętach wynika, że główny szlak eliminacji hydroksymaślanu sodu to przemiany metaboliczne, wytwarzanie dwutlenku węgla i wody przy wykorzystaniu cyklu kwasów trikarboksylowych (cykl Krebsa) i wtórnie β -oksydacji. W pierwotnym szlaku metabolicznym uczestniczy związek z $NADP^+$ enzym cytozolowy o nazwie dehydrogenaza GHB, katalizujący przemianę hydroksymaślanu sodu do semialdehydu bursztynowego, który następnie ulega biotransformacji do kwasu bursztynowego przez enzym dehydrogenazę semialdehydu bursztynowego. Kwas bursztynowy wchodzi w cykl Krebsa, ulegając rozkładowi do dwutlenku węgla i wody. Kolejny enzym mitochondrialny z grupy oksydoreduktaz (transhydrogenaza) także katalizuje przemianę w semialdehyd bursztynowy w obecności α -ketoglutaranu. Alternatywny szlak biotransformacji polega

na β -oksydacji przez 3,4-dihydroksymaślan do acetylokoenzymu A, który także wchodzi w cykl kwasu cytrynowego, ulegając rozkładowi do dwutlenku węgla i wody. Nie zidentyfikowano czynnych metabolitów.

Badania *in vitro* z udziałem pochodzących od różnych dawców ludzkich mikrosomów wątroby wskazują, że hydroksymaślan sodu nie hamuje w istotny sposób ludzkich izoenzymów: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A w stężeniach do 3 mM (378 μ g/ml). Są to stężenia znacznie większe niż uzyskiwane podczas zastosowania dawek terapeutycznych.

Eliminacja

Wydalanie hydroksymaślanu sodu odbywa się prawie w całości przez biotransformację do dwutlenku węgla, który jest następnie usuwany z wydychanym powietrzem. U ludzi przeciętnie mniej niż 5 % produktu w postaci niezmienionej pojawia się w moczu w ciągu 6-8 godzin po podaniu. Wydalenie ze stolcem jest bez znaczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W odniesieniu do ograniczonej liczby pacjentów powyżej 65 lat farmakokinetyka hydroksymaślanu sodu nie różniła się w porównaniu do pacjentów młodszych niż 65 lat.

Dzieci i młodzież

Główne parametry farmakokinetyczne hydroksymaślanu sodu u pacjentów pediatrycznych są takie same jak parametry zgłoszone w badaniach farmakokinetycznych hydroksymaślanu sodu u dorosłych.

Dzieci, młodzież i dorośli przyjmujący taką samą dawkę mg/kg mc. mają podobne profile zależności stężenia w osoczu względem czasu (patrz punkt 4.2)

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na fakt, że nerki nie odgrywają istotnej roli w wydalaniu hydroksymaślanu sodu, nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; nie należy oczekiwać, by czynność nerek miała wpływ na farmakokinetykę hydroksymaślanu sodu.

Zaburzenia czynności wątroby

Hydroksymaślan sodu ulega istotnym przemianom metabolicznym przed przeniknięciem do krążenia układowego („efekt pierwszego przejścia przez wątrobę”). Po jednokrotnym podaniu doustnie dawki 25 mg/kg mc., wartości AUC u pacjentów z marskością wątroby były dwa razy większe. Obserwowano zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym z 9,1 u zdrowych osób dorosłych do 4,5 ml/min/kg mc. u pacjentów z marskością wątroby zaliczonych do klasy A (bez wodobrzusza) i 4,1 ml/min/kg mc. u pacjentów należących do klasy C (z wodobrzuszem). Okres półtrwania w fazie eliminacji był istotnie dłuższy u pacjentów z klasy C i A w porównaniu ze osobami z grupy kontrolnej (średnia wartość $t_{1/2}$ wynosiła odpowiednio 59, 32 i 22 minuty). Należy zmniejszyć o połowę dawkę początkową u osób z zaburzeniami wątroby i uważnie obserwować ich reakcję na zwiększanie dawki. (patrz punkt 4.2).

Rasa

Wpływ rasy na metabolizm hydroksymaślanu sodu nie został oceniony.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wielokrotne podawanie hydroksymaślanu sodu szczurom (90 dni i 26 tygodni) oraz psom (52 tygodnie) nie spowodowało żadnych istotnych zmian w chemii klinicznej ani mikro- i makropatologicznych. Objawy kliniczne związane z leczeniem wiązały się głównie z sedacją, zmniejszeniem spożycia pokarmu oraz wtórnymi do tego zmianami masy ciała, zwiększeniem masy ciała oraz masy narządów. Narażenie szczurów i psów w przypadku stężenia niewywołującego zauważalnych działań (ang. *no observable effect level*, NOEL) było mniejsze (~50 %) niż u ludzi. W

badaniach przeprowadzonych *in vitro* i *in vivo* hydroksymaślan sodu nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego.

Gamma-butyrolakton (GBL), prekursor kwasu gamma-hydroksymasłowego (GHB) badany w przypadku narażeń zbliżonych do tych, jakich się spodziewano u ludzi (1,21-1,64 - krotne), został sklasyfikowany przez Państwowy Program Toksyczności (*National Toxicity Program*, NTP) jako nie wykazujący działania rakotwórczego u szczurów oraz jako posiadający wątpliwe działanie rakotwórcze u myszy, ze względu na niewielkie zwiększenie częstości występowania guzów chromochłonnych nadnerczy, które były trudne do interpretacji z powodu wysokiej śmiertelności w grupie przyjmującej produkt w dużych dawkach. W badaniu rakotwórczości u szczurów z użyciem hydroksymaślanu sodu nie zidentyfikowano żadnych nowotworów mających związek z tym lekiem.

GHB nie miało żadnego wpływu na łączenie się w pary, ogólną płodność czy parametry nasienia i nie wpływało toksycznie na zarodki i płody szczurów narażonych na dawki GHB dochodzące do 1000 mg/kg mc./dobę (1,64 razy przekraczające narażenie u ludzi, obliczone u zwierząt nieciężarnych). Śmiertelność okołoporodowa była zwiększona, a średnia masa noworodka była zmniejszona w okresie laktacji u zwierząt otrzymujących F₁ w dużych dawkach. Związek wpływu na rozwój miotu z działaniem toksycznym na samice nie mógł być ustalony. U królików obserwowano nieznaczne działanie toksyczne na płód.

W 10-tygodniowym badaniu oceniającym toksyczność dawki powtarzanej u młodych szczurów leczonych od dnia 21. po urodzeniu do dnia 90., hydroksymaślan sodu spowodował działania niepożądane, w tym śmierć w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, kiedy zwierzęta były w wieku od 21 do 27 dni, co w przybliżeniu odpowiada wiekowi od 3 do 4 lat u dzieci. Ostra toksyczność pojawiła się przy ekspozycji na poziomie niższym niż oczekiwany u pacjentów pediatrycznych, a śmierć poprzedzały objawy kliniczne związane z hydroksymaślanem sodu (spowolnienie oddechu, głębokie oddychanie, zmniejszona aktywność, nieskoordynowany chód, upośledzone odruchy postawy) zgodnie z oczekiwaną farmakologią. Przyczyna tej względnie silniejszej toksyczności w pierwszym tygodniu leczenia nie jest całkowicie jasna. Może to być związane z faktem, że młode zwierzęta wykazują wyższą ekspozycję systemową niż starsze młode szczury. Może również wynikać z większej wrażliwości młodych szczurów na hydroksymaślan sodu w porównaniu ze starszymi młodymi szczurami i szczurami dorosłymi i/lub ze zjawiska rozwoju tolerancji. Obserwowano również zmniejszenie masy ciała i spożycia pokarmów, podobnie jak u dorosłych, z dodatkowymi objawami oddechowymi (głębokim i powolnym oddychaniem). Hydroksymaślan sodu nie wywoływał niekorzystnego wpływu na wzrost i rozwój do poziomu ekspozycji będących 2- do 4-krotnie wyższych niż oczekiwano przy maksymalnej zalecanej dawce u pacjentów pediatrycznych (200 mg/kg/dobę u pacjentów pediatrycznych o masie ciała poniżej 45 kg lub 9 g/dobę u pacjentów pediatrycznych o masie ciała $\geq$ 45 kg).

Badania rozróżniania leku wykazały, że GHB stanowi wyjątkowy bodziec wyróżniający, który pod niektórymi względami jest zbliżony do działania alkoholu, morfiny i niektórych produktów działających na układ GABA-ergiczny. Wyniki badań polegających na samostosowaniu leku przeprowadzone u szczurów, myszy i małp były sprzeczne, podczas gdy tolerancja na GHB, jak również tolerancja krzyżowa na alkohol i baklofen zostały wyraźnie wykazane u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda oczyszczona

Kwas jabłkowy w celu dostosowania pH

Sodu wodorotlenek w celu dostosowania pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

5 lat

Po pierwszym otwarciu: 90 dni.

Po rozcieńczeniu w miarkach produkt należy zużyć w ciągu 24 godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do podawania

180 ml roztworu w bursztynowej, owalnej butelce typu PET o pojemności 240 ml, zaopatrzonej w plastikowe/foliowe uszczelnienie, z zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci wykonanym z HDPE/polipropylenu, wyłożonym wewnętrzną wkładką.

W każdym pudełku znajduje się jedna butelka, wciskany adapter do butelki, wyskalowane urządzenie odmierzające objętość (strzykawka z polipropylenu), dwie miarki dozujące z polipropylenu i dwie zakrętki z HDPE zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/312/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 października 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, sekcja 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny stworzy program edukacyjny dla produktu Xyrem, w celu zapewnienia, że lekarze, którzy chcą przepisać ten produkt posiadają wiedzę o dawkowaniu i istotnym ryzyku związanym ze stosowaniem produktu Xyrem. Pięć składowych tego szczegółowego programu to:

- Spis czynności do wykonania przez lekarza przed przepisaniem produktu leczniczego (*ang.: Healthcare Professional Checklist*) (t.j. formularze do zastosowania podczas rozpoczynania leczenia i wizyt kontrolnych): w celu przypomnienia lekarzom aby zapoznali się z następującymi kwestiami:
 - a. przeciwwskazaniami, ostrzeżeniami i środkami ostrożności opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz aby szczególnie podkreślić, że Xyrem

może powodować depresję OUN oraz depresję oddechową, że alkohol zwiększa ryzyko depresji OUN oraz, że Xyrem ma właściwości uzależniające.

- b. dla dzieci i młodzieży: wzrost, masa ciała, nauka, zachowania społeczne i psychiatryczne.
- Często zadawane pytania dla pacjentów (do przekazania pacjentowi): w celu udostępnienia pacjentom odpowiedzi na niektóre pytania, jakie mogą pojawić się w związku ze stosowaniem produktu Xyrem.
 - Instrukcja stosowania hydroksymaślanu sodu dla pacjentów (do przekazania pacjentowi): w celu udostępnienia pacjentom informacji związanych ze stosowaniem leku Xyrem.
 - Przewodnik dotyczący stosowania leku Xyrem u pacjentów pediatrycznych i ich opiekunów w celu przekazania informacji dotyczących bezpiecznego stosowania i użytkowania hydroksymaślanu sodu.
 - Karta ostrzegawcza dla pacjenta (do przekazania pacjentowi): w celu przypomnienia pacjentom, opiekunom i lekarzom ważnych informacji związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Xyrem.

Podmiot odpowiedzialny stworzył kontrolowany program dystrybucji, który wzmacnia mechanizmy kontrolne dla produktu Xyrem, aby umożliwić dotarcie do docelowej grupy pacjentów z narkolepsją, minimalizując ryzyko niewłaściwego zastosowania produktu Xyrem.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe oraz butelka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xyrem 500 mg/ ml, roztwór doustny
Hydroksymaślan sodu

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml roztworu zawiera 500 mg hydroksymaślanu sodu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Wysoka zawartość sodu – w celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna butelka z 180 ml roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Produkt powinien zostać zużyty w ciągu 90 dni po pierwszym otwarciu.
Po rozcieńczeniu w miarkach produkt należy zużyć w ciągu 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/312/001

13. NUMER SERII

Nr serii: {numer}

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xyrem 500 mg/ml (dotyczy jedynie tekturowego pudełka)

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Xyrem 500 mg/ml roztwór doustny

Hydroksymaślan sodu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Xyrem i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xyrem
3. Jak stosować Xyrem
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xyrem
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Xyrem i w jakim celu się go stosuje

Xyrem zawiera substancję czynną hydroksymaślan sodu. Xyrem działa poprzez poprawę snu w nocy, jakkolwiek dokładny mechanizm jego działania nie jest znany.

Xyrem jest stosowany w leczeniu narkolepsji z katapleksją u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat.

Narkolepsja to zaburzenie snu, w przebiegu którego mogą występować napady snu w ciągu dnia, jak również katapleksja, porażenie występujące podczas snu, omamy i płytki sen. Katapleksja to nagłe osłabienie lub porażenie mięśni bez utraty świadomości, wywołane nagłą reakcją emocjonalną taką jak gniew, strach, radość, śmiech lub zaskoczenie.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xyrem

Kiedy nie stosować leku Xyrem

- jeśli pacjent ma uczulenie na hydroksymaślan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent choruje na ciężką depresję,
- jeśli u pacjenta występuje niedobór dehydrogenazy semialdehydu bursztynowego (rzadka choroba metaboliczna),
- jeżeli pacjent jest leczony opioidami lub barbituranami.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Xyrem należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.:

- jeśli występują zaburzenia oddychania lub choroby płuc (szczególnie w przypadku otyłości), ponieważ Xyrem może potencjalnie wywołać trudności w oddychaniu,
- jeśli pacjent choruje lub chorował w przeszłości na zaburzenia depresyjne, myśli samobójcze, stany lękowe, psychozę (zaburzenia psychiczne mogące obejmować omamy, nieskładną mowę lub dezorganizację i pobudzenie) lub chorobę dwubiegunową.
- jeżeli występuje niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze (wysokie ciśnienie krwi), choroby nerek lub wątroby, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki,

- jeżeli pacjent w przeszłości nadużywał leków,
- jeżeli pacjent choruje na padaczkę, stosowanie leku Xyrem nie jest zalecane w tym przypadku,
- jeżeli pacjent choruje na porfirię (niezbyt często występującą chorobę metaboliczną).

Jeżeli zachodzi któraś z wymienionych sytuacji należy poinformować lekarza przed rozpoczęciem leczenia.

Podczas przyjmowania leku Xyrem należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli występuje moczenie nocne i nietrzymanie, zarówno moczu jak i kału, dezorientacja, omamy, epizody chodzenia we śnie lub zaburzenia myślenia. Chociaż te objawy nie występują często, jeżeli występują, są zazwyczaj łagodne do umiarkowanych.

W przypadku osób w podeszłym wieku lekarz zaleci staranną kontrolę w celu sprawdzenia czy leczenie przynosi pożądane skutki.

Xyrem ma dobrze znane właściwości uzależniające. Przypadki uzależnienia miały miejsce po nielegalnym stosowaniu hydroksymaślanu sodu.

Lekarz zapyta pacjenta, czy kiedykolwiek nadużywał jakichkolwiek leków przed zażyciem leku Xyrem, jak i podczas stosowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Xyrem może być przyjmowany przez młodzież i dzieci w wieku powyżej 7 lat, jeżeli ich masa ciała wynosi ponad 15 kg.

Xyrem nie może być przyjmowany przez dzieci poniżej 7 lat lub o masie ciała poniżej 15 kg.

Jeżeli pacjent jest dzieckiem lub nastolatkiem, lekarz będzie regularnie monitorował jego masę ciała.

W okresie dostosowywania dawki przez lekarza, który może trwać kilka tygodni, rodzice/opiekunowie powinni uważnie monitorować oddech dziecka w ciągu pierwszych 2 godzin po przyjęciu hydroksymaślanu sodu, aby ocenić, czy występują jakiekolwiek nieprawidłowości w oddychaniu, na przykład zatrzymanie oddychania na krótki czas w czasie snu, głośne oddychanie i siny kolor ust i twarzy. W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości w oddychaniu należy zasięgnąć porady lekarza i możliwie jak najszybciej poinformować o tym lekarza prowadzącego. Jeżeli po podaniu pierwszej dawki zostaną zauważone jakiekolwiek nieprawidłowości, nie należy podawać drugiej dawki. Jeżeli nieprawidłowości nie zostaną stwierdzone, można podać drugą dawkę. Drugiej dawki nie należy podawać wcześniej niż 2,5 godziny lub później niż 4 godziny po podaniu pierwszej dawki.

W przypadku wystąpienia niepokojących uczuć, w szczególności jeśli pacjent odczuwa silny smutek lub stracił zainteresowanie życiem ważne jest, aby poinformować o tym lekarza lub opiekuna.

Lek Xyrem a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności Xyrem nie powinien być stosowany razem z lekami nasennymi i lekami zmniejszającymi aktywność ośrodkowego układu nerwowego (ośrodkowy układ nerwowy składa się z mózgu i rdzenia kręgowego).

Należy również poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących rodzajów leków:

- leki, które zwiększają aktywność układu nerwowego
- leki przeciwdepresyjne
- leki, które mogą być przetwarzane w podobny sposób przez organizm (np. kwas walproinowy, fenytoina lub etosuksymid stosowane w leczeniu drgawek)

- topiramat (stosowany w leczeniu padaczki)

Jeśli pacjent stosuje jednocześnie kwas walproinowy, należy dostosować dawkę leku Xyrem (patrz punkt 3), ponieważ może to prowadzić do wystąpienia interakcji z kwasem walproinowym.

Stosowanie leku Xyrem z alkoholem

Podczas stosowania leku Xyrem nie wolno pić alkoholu, ponieważ działanie leku może się nasilić.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Niewiele kobiet stosowało lek Xyrem podczas ciąży, u kilku z nich nastąpiło samoistne poronienie. Ryzyko stosowania leku Xyrem u kobiet w ciąży nie jest znane, toteż nie zaleca się stosowania leku Xyrem w okresie ciąży i u kobiet próbujących zajść w ciążę.

Pacjentki przyjmujące lek Xyrem muszą zaprzestać karmienia piersią, ponieważ lek Xyrem przenika do mleka kobiecego. U noworodków, karmionych piersią przez matki przyjmujące lek Xyrem, obserwowano zmiany cyklu snu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xyrem ma wpływ na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie prowadzić pojazdów, nie obsługiwać ciężkich urządzeń mechanicznych ani nie wykonywać czynności niebezpiecznych i wymagających koncentracji uwagi, przez co najmniej 6 godzin po przyjęciu leku Xyrem. W przypadku pierwszego stosowania leku Xyrem, zanim pacjent zorientuje się czy lek powoduje senność następnego dnia, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów, obsługiwanie ciężkich urządzeń mechanicznych lub wykonywania jakichkolwiek czynności, które mogą być niebezpieczne lub wymagać pełnej koncentracji uwagi.

W przypadku dzieci i młodzieży, lekarze, rodzice lub opiekunowie są informowani, że czas oczekiwania na wykonanie czynności wymagających zwiększonej uwagi, koordynacji ruchowej lub jakichkolwiek czynności mogących się wiązać z ryzykiem fizycznym może być dłuższy niż 6 godzin, w zależności od indywidualnej wrażliwości.

Xyrem zawiera sól

Lek zawiera 182,24 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym gramie. Odpowiada to 9,11 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

W razie przyjmowania 2 g lub więcej hydroksymaślanu sodu (leku Xyrem) na dobę przez długi czas, pacjenci, zwłaszcza kontrolujący zawartość sodu w diecie, powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

3. Jak stosować Xyrem

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ważne jest, aby przy przygotowywaniu dawek leku Xyrem używać strzykawki dołączonej do opakowania. Strzykawka Xyrem ma dwie różne skale do odmierzania, jedna skala może być bardziej przydatna niż druga w zależności od dawki przepisanej przez lekarza. Patrząc na każdą skalę, należy sprawdzić, która z nich zawiera dokładne oznaczenie dla przepisanej dawki.

Dorośli – przyjmujący Xyrem bez innych leków

- Dla dorosłych zalecana dawka początkowa wynosi 4,5 g każdego dnia i jest podawana w dwóch osobnych dawkach 2,25 g/dawkę.
- Lekarz może stopniowo zwiększyć dawkę do dawki maksymalnej 9 g każdego dnia podawanej jako 2 osobne dawki 4,5 g.

- Xyrem należy przyjmować doustnie dwa razy każdej nocy:
 - Pierwszą dawkę należy przyjąć kładąc się do łóżka, a drugą – 2½ do 4 godzin później. Może być konieczne nastawienie budzika, aby obudzić się w celu przyjęcia drugiej dawki.
 - Posiłek zmniejsza ilość leku Xyrem wchłanianą przez organizm, dlatego lek najlepiej przyjmować o wyznaczonych godzinach: 2 do 3 godzin po posiłku.
 - Obie dawki leku należy przygotować przed udaniem się na spoczynek.
 - Należy przyjąć dawki w ciągu 24 godzin od przygotowania.

Młodzież i dzieci w wieku co najmniej 7 lat, które ważą co najmniej 15 kg – przyjmujące Xyrem bez innych leków

W przypadku dzieci w wieku 7 lat i starszych ważących 15 kg lub więcej, lekarz określi właściwą dawkę w zależności od masy ciała.

Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta. Nie należy przekraczać przepisanej dawki.

Dorośli – przyjmujący Xyrem z kwasem walproinowym

Jeśli pacjent stosuje jednocześnie kwas walproinowy z lekiem Xyrem, dawka leku Xyrem zostanie dostosowana przez lekarza.

- Dla dorosłych zalecana dawka początkowa leku Xyrem stosowanego jednocześnie z kwasem walproinowym to 3,6 g każdego dnia w dwóch osobnych dawkach po 1,8 g.
- Pierwszą dawkę należy przyjąć przed udaniem się na spoczynek a drugą dawkę 2½ do 4 godzin później.

Młodzież i dzieci w wieku co najmniej 7 lat, które ważą co najmniej 15 kg – przyjmujące Xyrem z kwasem walproinowym

W przypadku przyjmowania kwasu walproinowego razem z lekiem Xyrem dawka leku Xyrem zostanie dostosowana przez lekarza.

Zaburzenia nerek lub wątroby

- Jeśli u pacjenta występują choroby nerek, należy rozważyć wprowadzenie zmian w diecie mających na celu zmniejszenie spożycia sodu (soli).
- Jeśli u pacjenta występują choroby wątroby, należy zmniejszyć dawkę początkową o połowę. Lekarz może stopniowo zwiększyć dawkę.

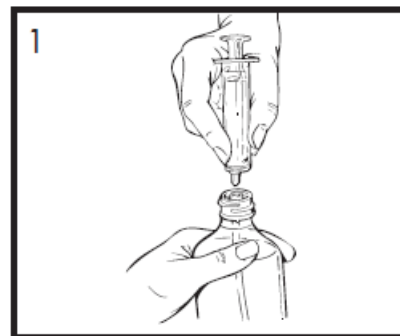
Sposób rozcieńczania leku Xyrem

Poniżej opisano sposób przygotowania leku Xyrem. Należy dokładnie się z nim zapoznać i postępować zgodnie z instrukcją, punkt po punkcie. Nie należy pozwalać dzieciom na przygotowywanie leku Xyrem.

Opakowanie tekturowe leku Xyrem zawiera: 1 butelkę leku, strzykawkę dozującą (z dwiema różnymi skalami do odmierzania) i dwie miarki z zakrętkami zabezpieczającymi przed otwarciem przez dzieci.

Krok 1

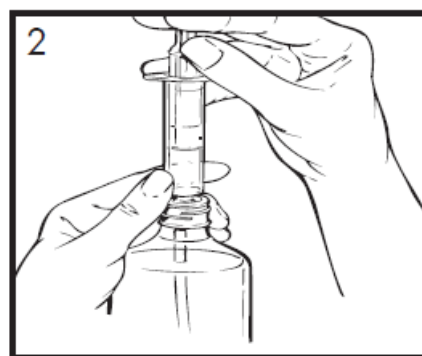
- Zdjąć zakrętkę z butelki, naciskając na nią i jednocześnie obracając w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (w lewo).
- Po zdjęciu zakrętki butelkę należy postawić pionowo na blacie stołu.
- Na wierzchu butelki znajduje się folia zabezpieczająca, która musi zostać usunięta przed pierwszym użyciem butelki.
- Przytrzymując butelkę w położeniu pionowym, należy nałożyć dołączoną nasadkę na szyjkę butelki. Tę czynność należy wykonać jedynie podczas pierwszego otwarcia butelki. Nasadkę można następnie pozostawić na butelce do następnych użyć.



Rycina 1

Krok 2

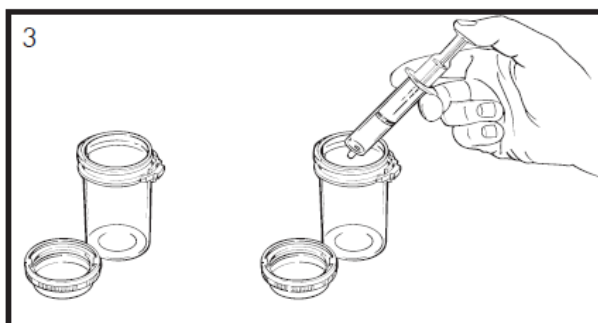
- Następnie należy wsunąć koniec strzykawki dozującej do widocznego pośrodku otworu w butelce i mocno wcisnąć strzykawkę.
- Przytrzymując jedną ręką butelkę i strzykawkę, należy nabrać przepisaną dawkę, pociągając tłok strzykawki drugą ręką. UWAGA: Lek nie przepłynie do strzykawki, jeżeli butelka nie będzie ustawiona pionowo.



Rycina 2

Krok 3

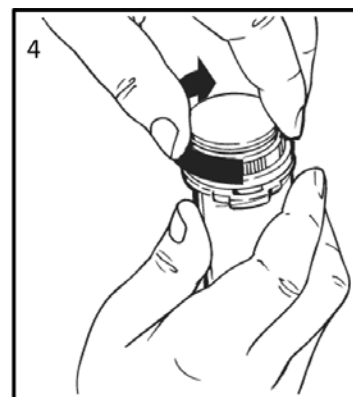
- Wyjąć strzykawkę z otworu w butelce.
- Naciskając tłok, wstrzyknąć lek ze strzykawki do jednej z dołączonych miarek. Powtórzyć czynność dla drugiej miarki.
- Następnie do każdej miarki dodać około 60 ml wody (około 4 łyżek stołowych).



Rycina 3

Krok 4

- Na obie miarki nałożyć załączone zakrętki i przekręcić w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara (w prawo) aż do usłyszenia charakterystycznego kliknięcia, oznaczającego zablokowanie zakrętki przed dostępem dzieci (Uwaga: ponieważ zakrętka miarki obraca się, dlatego dopiero po usłyszeniu kliknięcia zakrętka jest zamknięta w sposób zabezpieczający przed dostępem dzieci).
- Przeplukać strzykawkę wodą.
- Tuż przed położeniem się spać:
 - Dorośli pacjenci powinni umieścić miarkę z drugą dawką w pobliżu łóżka.
 - Rodzic lub opiekun młodzieży i dzieci w wieku 7 lat i starszych nie powinien



Rycina 4

pozostawiać miarki z drugą dawką w pobliżu łóżka dziecka ani w miejscu łatwo dostępnym dla dziecka.

- Aby zagwarantować, że druga dawka zostanie przyjęta nie wcześniej niż 2½ godziny i nie później niż 4 godziny po przyjęciu pierwszej, może być konieczne nastawienie budzika.

Następnie:

- o Zdjąć zakrętkę z pierwszej miarki, naciskając na element zabezpieczający przed dostępem dzieci i przekręcając zakrętkę w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara (w lewo).
 - o Pierwszą dawkę należy wypić w całości, siedząc w łóżku, zakręcić miarkę i od razu przyjąć pozycję leżącą. W przypadku dzieci, które śpią dłużej niż 8 godzin, lecz krócej niż 12 godzin, pierwszą dawkę można podać po przespaniu przez dziecko 1 do 2 godzin.
- Po obudzeniu się lub obudzenia dziecka 2 ½ do 4 godzin później należy zdjąć zakrętkę z drugiej miarki. Drugą dawkę należy wypić w całości, siedząc w łóżku, tuż przed ponownym położeniem się by dalej spać. Nałożyć z powrotem zakrętkę na drugą miarkę.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Xyrem jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xyrem

Objawy przedawkowania leku Xyrem mogą obejmować: pobudzenie ruchowe, dezorientację, zaburzenia ruchowe, zaburzenia oddychania, zamglone widzenie, nasilone pocenie, ból głowy, wymioty, zaburzenia świadomości prowadzące do śpiączki i drgawki, nadmierne pragnienie, skurcze i słabość mięśni. W przypadku zażycia większej dawki leku Xyrem niż zalecił lekarz lub przypadkowego przyjęcia leku, należy skorzystać z natychmiastowej pomocy lekarskiej. Oznakowaną butelkę z lekiem należy zabrać ze sobą, nawet, jeżeli jest pusta.

Pominięcie zastosowania leku Xyrem

W przypadku nieprzyjęcia pierwszej dawki należy zażyć lek jak najszybciej, a następnie postępować w opisany wcześniej sposób. W przypadku nieprzyjęcia drugiej dawki należy ją pominąć i nie zażywać leku aż do następnego wieczora. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku braku pewności, czy przyjęto lek Xyrem

W razie wątpliwości dotyczących podania dawki nie należy ponownie podawać dawki w celu zmniejszenia ryzyka przedawkowania

Przerwanie stosowania leku Xyrem

Lek Xyrem należy przyjmować tak długo, jak zaleca lekarz. Po odstawieniu leku napady katapleksji mogą powrócić i może wystąpić: bezsenność, ból głowy, lęk, zawroty głowy, zaburzenia snu, senność, omamy i zaburzenia myślenia.

Po zaprzestaniu przyjmowania leku na więcej niż 14 kolejnych dni należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ ponowne przyjmowanie leku Xyrem należy rozpocząć od mniejszej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Są one zwykle łagodne lub umiarkowane.

Osoby dorosłe – najczęstsze działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych (występujące u 10% do 20% pacjentów):

- zawroty głowy
- nudności
- ból głowy.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, **należy natychmiast powiadomić lekarza.**

Dzieci i młodzież – najczęstsze działania niepożądane zaobserwowane w badaniu klinicznym:

- moczenie mimowolne (18,3%)
- nudności (12,5%)
- wymioty (8,7%)
- spadek masy ciała (8,7%)
- osłabienie łaknienia (6,7%)
- ból głowy (5,8%)
- zawroty głowy (5,8%)
- myśli samobójcze (1%)
- złe samopoczucie psychiczne (utrata kontaktu z rzeczywistością) (1%).

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, **należy natychmiast powiadomić lekarza.**

Działania niepożądane u dorosłych i dzieci są takie same. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych wymienionych poniżej, należy natychmiast powiadomić lekarza:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- nudności
- zawroty głowy
- ból głowy.

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- problemy ze snem, w tym bezsenność, nietypowe sny, paraliż senny, senność, koszmary senne, lunatykowanie, moczenie łóżka, nadmierna senność w ciągu dnia, trudności z zasypianiem w środku nocy
- uczucie upojenia alkoholowego, drżenie, splątanie/dezorientacja, niewyraźne widzenie, zaburzenia równowagi, upadek, uczucie „wirowania” (zawroty głowy),
- uczucie bicia serca, podwyższone ciśnienie krwi, duszność
- wymioty, bóle żołądka, biegunka
- jadłowstręt, spadek apetytu, utrata masy ciała
- osłabienie, zmęczenie, sedacja
- pocenie się
- depresja
- skurcze mięśni, obrzęk
- ból stawów, ból pleców
- zaburzenia uwagi, zmniejszona wrażliwość, w szczególności na dotyk, nieprawidłowe wrażenia dotykowe, zaburzenia smaku
- niepokój, nerwowość
- nietrzymanie moczu,
- chrapanie, niedrożność przewodów nosowych

- wysypka
- zapalenie zatok, zapalenie nosa i gardła

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- psychoza (choroba psychiczna, która może obejmować omamy, niespójną mowę lub zdezorganizowane i pobudzone zachowanie)
- paranoja, zaburzenia myślenia, omamy, pobudzenie, próby samobójcze
- trudności w zasypianiu, zespół niespokojnych nóg
- słaba pamięć
- mioklonie (mimowolne skurcze mięśni)
- nietrzymanie kału
- nadwrażliwość

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- drgawki
- zmniejszenie głębokości lub częstości oddychania, krótkie przerwy w oddychaniu podczas snu
- pokrzywka
- myśli samobójcze, urojenia, myśli o popełnieniu aktów przemocy (w tym skrzywdzeniu innych)
- drażliwość, agresja
- euforyczny nastrój
- atak paniki
- mania / choroba afektywna dwubiegunowa
- suchość w jamie ustnej, odwodnienie
- obrzęk twarzy (obrzęk naczynioruchowy)
- bruksizm (zgrzytanie zębami i zaciskanie szczęki)
- częstomocz (zwiększona potrzeba oddania moczu)
- szumy uszne (dźwięki w uszach takie jak dzwonienie czy brzęczenie)
- zaburzenia odżywiania związane ze snem
- zwiększony apetyt
- utrata przytomności
- dyskinezy (tj. nieprawidłowe, niekontrolowane ruchy kończyn)
- łupież
- zwiększony popęd seksualny
- nykturia (nadmierne oddawanie moczu w nocy)
- uczucie dławienia

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z działań niepożądanych wymienionych powyżej, **należy natychmiast powiadomić lekarza.**

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xyrem

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po „Termin ważności” i (lub) „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Po rozcieńczeniu w miarkach preparat należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Po upływie 90 dni od otwarcia butelki z lekiem Xyrem, należy pozbyć się wszelkiej zawartości jaka nie została zużyta.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xyrem

- Substancją czynną leku jest hydroksymaślan sodu. Każdy ml zawiera 500 mg hydroksymaślanu sodu
- Pozostałe składniki to: woda oczyszczona, kwas jabłkowy i sodu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Xyrem i co zawiera opakowanie

Xyrem pakowany jest w plastikowe butelki koloru bursztynowego o pojemności 240 ml, zawierające 180 ml roztworu doustnego, zamknięte korkiem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Na wierzchu butelki, pod korkiem znajduje się folia zabezpieczająca. W każdym pudełku znajduje się jedna butelka, wciskany adapter do butelki, plastikowa strzykawka odmierzająca, dwie miarki dozujące z zakrętkami zabezpieczającymi przed dostępem dzieci.

Xyrem jest roztworem przezroczystym do lekko opalizującego.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Lekarz powinien przekazać pacjentowi zestaw materiałów informacyjnych na temat leku, obejmujący książeczkę dotyczącą sposobu przyjmowania leku, ulotkę informacyjną - Najczęściej zadawane pytania i Kartę ostrzegawczą dla pacjenta. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: +32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221(Suomija)

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: +32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: +356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

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

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

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 10 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

<-----